

AZƏRBAYCAN RESPUBLİKASI

Əlyazması hüququnda

FERMENT VƏ ANTİBİOTİKLƏRİN İMMOBİLİZƏ OLUNMASI VƏ ÜNVANLI ÇATDIRILMASI ÜÇÜN YADDAŞA MALİK NANOSTRUKTURLAŞDIRILMIŞ POLİMERLƏRİN SİNTEZİ VƏ TƏDQIQI

İxtisas: 2304.01 – Makromolekullar kimyası

Elm sahəsi: **Kimya**

İddiaçı: **Şamo Zöhrab oğlu Tapdıqov**

Elmlər doktoru elmi dərəcəsi almaq üçün təqdim edilmiş
dissertasiyanın

AVTOREFERATI

Bakı – 2025

Dissertasiya işi Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi akademik M.Nağıyev adına Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutunun «Nanostrukturlaşdırılmış metal polimer katalizatorları» laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir.

Elmi məsləhətçilər:

AMEA-nın həqiqi üzvü,
kimya elmləri doktoru, professor
Dilqəm Bəbir oğlu Tağıyev

kimya elmləri doktoru, b.e.i.
Nizami Allahverdi oğlu Zeynalov

Rəsmi opponentlər:

AMEA-nın həqiqi üzvü,
kimya elmləri doktoru, professor
Adil Abdulxalıq oğlu Qəribov
AMEA-nın müxbir üzvü,
kimya elmləri doktoru, professor
İslam İsrafil oğlu Mustafayev
AMEA-nın müxbir üzvü,
kimya elmləri doktoru, professor
Bəxtiyar Əjdər oğlu Məmmədov
kimya elmləri doktoru, professor
Rasim Mirəli oğlu Alosmanov

Azərbaycan Respublikası Prezidenti yanında Ali Attestasiya Komissiyasının Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi akademik M.Nağıyev adına Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutunun nəzdində fəaliyyət göstərən ED 1.15 Dissertasiya Şurası

Dissertasiya şurasının sədr müavini: AMEA-nın müxbir üzvü,
kimya elmləri doktoru, professor,
Məhəmməd Baba oğlu Babanlı

Dissertasiya şurasının elmi katibi: kimya üzrə fəlsəfə doktoru, dos.
Ülviyyə Əhməd qızı Məmmədova

Elmi seminarın sədri:

kimya elmləri doktoru, dosent
Kazım Qafar oğlu Quliyev

İŞİN ÜMUMİ XARAKTERİSTİKASI

Mövzunun aktuallığı və işlənmə dərəcəsi – Məlumdur ki, antibiotik, ferment, alkaloid və s. kimi fizioloji aktiv preparatların sərbəst halda qəbulu uzun müddət orqanizmdə terapevtik qatılığı təmin edə bilmirlər. Nəticədə iltihab yaxud zədə nahiyəsi effektiv müalicə olunmur və müalicə effektini nəzarətdə saxlamaq üçün dərman preparatını tez-tez, yaxud terapevtik miqdardan 2-3 dəfə çox qəbul etmək zərurəti yaranır. Bu isə digər orqanların fəaliyyətinə mənfi təsir göstərir, əks reaksiyalar baş verir, bəzən isə onların zədələnməsinə və digər xroniki xəstəliklərin meydana gəlməsinə səbəb olur. Son 20-30 il ərzində bu çatışmazlığı aradan qaldırmaq üçün dərman preparatlarının qanda uzun müddət müalicə qatılığını saxlamaq məqsədi ilə nanostrukturlaşdırılmış hidrogellər yaradılmağa başlanılmışdır.

Hidrogellər – xətti quruluşlu təbii və sintetik polimerlərin tərkibində bifunksional aktiv qruplar olan kiçik molekullu birləşmələrlə kimyəvi reaksiyasından əldə olunan üçölçülü fəza quruluşlu materiallardır. ¹ Hidrogellərin mühitin təsirindən asılı olaraq həcmi genişlənmə və sıxılma qabiliyyəti, müəyyən miqdar suyu udaraq özünü toxuma kimi aparması onların biouyğunluğuna əsas verir. Bu xassə isə onlardan həcm və səthlərinə immobilizə olunmuş dərman preparatlarının nəzarətli ayrılmasını təmin edir.

Son dövrlərdə geniş spektrli müalicə effekti əldə etmək üçün dərman formalarının əsas təsiredici komponentinin metal nanohissəcikləri saxlayan nanostrukturlaşdırılmış hidrogel matrisalara yüklənməsi makromolekullar kimyasında yeni bir sahənin inkişafına səbəb olmuşdur. Polimer və metal nanohissəcikli komplekslər kimi formalaşan belə strukturlar ünvanlı çatdırılma qabiliyyətinə malik antibakterial və nəzarətli ayrılma xassələrinin formalaşmasına gətirib çıxarır. Əldə olunmuş nano strukturlaşdırılmış metal-polimer-dərman formulası təsir effekti, ünvanlı çatdırılma, nəzarətli ayrılma, paylanma və antibakterial təsir baxımından əvvəlki farmokoloji formulalardan xeyli üstün göstəricilər nümayiş etdirir. Dərman preparatlarının ünvanlı

¹ Nikolaos A Peppas. Hydrogels and drug delivery // Current Opinion in Colloid & Interface Science, 1997, Vol. 2, Iss. 5, pp. 531-537.

çatdırılması və uzun müddət nəzarətli ayrılmasında əsasən pH-a və temperatura həssas hidrogellər xüsusilə maraq kəsb edir. Zədə nəhiyəsinə yeridilən maye halda olan polimer-dərman kompleksi bədən temperaturunda struktur dəyişikliyinə uğrayaraq gelə çevrilir və müəyyən zaman intervalında mühitin pH-ı və fermentativ deqradasiyaya məruz qalaraq kütlə itkisi baş verir. Nəticədə tərkibdə olan əsas təsiredici preparat ayrılmağa başlayır².

Dərman maddələrinin daşınması və nəzarətli ayrılmasında istifadə olunan poli-ε-kaprolakton xüsusilə seçilir. Toksik olmaması və biodeqradasiya xasəsinin idarə olunması onun tətbiq imkanlarını artırır. Poli-ε-kaprolaktonun ənənvi sintez üsulları metal-üzvi katalizatorlar iştirakında olmuş, bu isə yüksək təmizlənmə tələb etdiyindən istifadəni məhdudlaşdırır. Bu səbəbdən polimerin aşağı orta molekul kütləli makromolekulunun sintezi və ondan dərman maddələrinin daşınması imkanları aktual məsələlərdəndir.

Qeyd olunanları nəzərə alaraq, dissertasiya işi toksiki olmayan orta molekul kütləsi aşağı olan poli-N-vinilpirrolidon, polikaprolakton, poliakril turşusu, poliakrilamid, polietilenqlikol və onun metil efiri, eləcə də təbii polisaxaridlər olan xitozan, qummiarabik, arabinoqalaktan əsaslı hidrogellərin-daşıyıcıların alınması, həmçinin bu gellərin gümüş və maqnetit - Fe₃O₄ nanohissəcikləri ilə kombinasiyasından yaradılan biomateriallərə doksorubisin, doksisiklin, levofloksasin və tripsinin immobilizə olunması və alınan bionanokompozitlərin bioloji aktivliyinin və əsas təsiredici maddənin nəzarətli ayrılmasının *in vitro* və *in vivo* yoxlanılması və yeni farmokoloji kombinasiya kimi istifadə imkanlarının tədqiq edilməsi baxımından aktualdır.

İş AR ETN akad. M.Nağıyev adına Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutunun elmi-tədqiqat iş planı (Dövlət qeydiyyatı № 0115 Az 2096) üzrə yerinə yetirilmişdir.

Tədqiqatın məqsəd və vəzifələri - Sintetik və təbii polimerlər əsaslı mühitin pH-na və temperatura həssas nanostrukturlaşdırılmış hidrogellərin, onların yaddaşa malik formalarının, eləcə də bəzi bioloji vacib mikroelement ionları və nanohissəcikləri ilə gel-komplekslərin

² Yuanhan T., Xin Zh., Xinyue L., Chiyue M., etc all. A review on recent advances of Protein-Polymer hydrogels, European Polymer Journal,2022, Vol.162, p. 110881.

sintezi və həmin gellərə doksorubisin, doksisiklin, tripsin və levofloksasinin immobilizə olunması, ünvanlı çətdirilməsi və nəzarətli ayrılmasının qanunauyğunluqlarının tədqiqi tədqiqatın əsas məqsədidir.

Qarşıya qoyulan məqsədə nail olmaq üçün aşağıda göstərilən məsələlərin həll edilməsi nəzərdə tutulmuşdur:

❖ Orta molekulyar kütləsi aşağı olan poli-N-vinilpirrolidon (PVPr), poliakril turşusu (PAT), poliakrilamid (PAA), xitozan, arabinoqalaktan (AQ) və qummiarabik (QA) əsaslı nanostrukturlaşdırılmış hidrogellərin alınması, onlara tripsinin və doksorubisinin immobilizə olunması, ünvanlı çətdirilməsi və mühitə ayrılması;

❖ Polietilenqlikolin metil efirinin L-Alanin və L-Asparqin turşularının N-karboksianhidridləri ilə polikondensləşməsindən temperatura həssas nanostrukturlaşdırılmış gellərin sintezi, doksosiklinin, eləcə də doksorubisinə daşınması imkanlarının öyrənilməsi və ayrılmasının kinetik modellərdə tədqiqi;

❖ Sintetik və təbii polimerlər, eləcə də polietilenqlikol, poli-N-vinilpirrolidon, xitozan və qummiarabik ilə stabilləşdirilən gümüş və Fe_3O_4 maqnetit nanohissəcikli nanostrukturlaşdırılmış hidrogellərin sintezi və alınmış polimer-metal nanoassambleyalara model preparat kimi tripsin və doksorubisinin immobilizə olunmasının optimal şəraitinin müəyyən olunması;

❖ Orta molekulyar kütləsi aşağı olan poli-N-vinilpirrolidonun mis, kobalt və nikel ionları ilə tərkibində metal ionlarının miqdarı toksiki həddə olmayan gel-komplekslərinin sintezi, tədqiqi və bu metalgel komplekslərə doksorubisin və tripsinin sorbsiya üsulu ilə immobilizə olunması ilə daşınması imkanlarının öyrənilməsi;

❖ Sirkə, benzoy və triflüorsirkə turşuları iştirakında yeni mikrodalğa şüalanma ilə aşağı orta molekulyar kütləli polikaprolaktonun sintezi, tədqiqi və doksorubisinin immobilizə olunması və ayrılmasının kinetik modellərə tətbiqi;

❖ Təbii polisaxarid olan arabinoqalaktan, qummiarabik və xitozan əsaslı nanostrukturlaşdırılmış hidrogellərin alınması, onlara doksorubisin, levofloksasin, tripsin və doksisiklin hidroxloridin immobilizə olunması və tədqiqi;

❖ Albalı kitrəsindən alınmış arabinoqalaktan və xitozanın poli-N-vinilpirrolidon ilə calaq sopolimerlərindən alınmış hidrogellərə

doksorubisin, tripsin və doksisisiklininin immobilizə olunması və tədqiqi;
❖ N-vinilpirrolidonun 4-vinilpiridin ilə calaq sopolimeri əsasında pH-a həssas sadə və maqnetit nanohissəciyi ilə strukturlaşdırılmış hidrogellərin sintezi və onlara tripsinin adsorbsiya üsulu ilə immobilizə olunması, izoterm və termodinamik parametrlərin tədqiqi;

❖ Yaddaşa malik təbii və sintetik əsaslı nanostrukturlaşdırılmış gel və metal-gel komplekslərin yaradılması, şişmə xassələrinin tədqiqi və qeyd olunan bioloji aktiv birləşmələrin immobilizə olunması.

Tədqiqat metodları – Dissertasiya işində təcrübi tədqiqatları, eksperimentləri və analitik ölçmələri həyata keçirtmək üçün aşağıdakı fiziki-kimyəvi metod və üsullardan istifadə edilmişdir:

✓ bioloji aktiv birləşmələrin ünvanlı çətdirilməsi və nəzarətli ayrılması üçün istifadə olunacaq gellərin hazırlanmasında istifadə olunan polimerlərə və digər reagentlərə qarşı qoyulan tibbi-farmakoloji tələblərə görə sintez üsulunda müasir elmi əsaslara istinad olunmuş metod və mənbələrdən istifadə edilmişdir;

✓ ilkin maddələr və sintez olunmuş bütün polimerlərin, o cümlədən nanostrukturlaşdırılmış daşıyıcıların kimyəvi tərkibləri, quruluşları həssaslıq və dəqiqliyi yüksək olan analitik analiz üsulları - Skanedicci və Transmissiyalı Elektron Spektroskopik, Nüvə Maqnit Rezonansı, İnfraqırmızı Spektroskopiya, Termiki Qravimetrik və Differensial Termiki analiz, Rentgen-faza analizi, MALDI-TOF, və s. spektroskopik üsullar ilə xarakterizə edilmişdir;

✓ alınmış gellərin və dərman hopdurulmuş kompozitlərinin bioloji fəallıqları, antibakterial aktivlikləri, deqradasiya testləri, dərman maddələrindən bəzilərinin sorbsiyasının Freyndlix və Lənqümir, Temkin, D-R izotermi, termodinamik parametrləri tədqiq edilmiş, nəzarətli ayrılmasının kinetikasi sıfır və I tərtib, Hiquiçi, Korsmeyer-Peppas, Hikson-Krovell və Mixaleis-Menten riyazi tənlikləri tətbiq edilməklə ayrılma modellərinə uyğunluğu yoxlanılmışdır.

Müdafiyyə çıxarılan əsas müddəalar – Dissertasiya işinin mövzusunə uyğun aparılmış elmi-tədqiqatın təhlilindən əldə olunmuş nəticələr, onların söykəndiyi klassik və fundamental nəzəriyyələr, eləcə də digər tədqiqatçılar tərəfindən aparılmış elmi işlərlə müqayisəli təhlil etməklə müdafiyyə çıxarılan əsas müddəalar aşağıdakılardır:

➤ poli-N-vinilpirrolidon, poliakril turşusu, arabinoqalaktan,

qummiarabik və onların calaq sopolimerləri əsasında nanostrukturlaşdırılmış hidrogellərin mülayim sintez şəraitinin, əlverişli şişmə dərəcəsi və seçilmiş dərman maddələrinin terapevtik doza miqdarında immobilizə olunması üsulunun optimallaşdırılması;

➤ xitozan, polietilenqlikol, qummiarabik mühitində stabiləşdirilən gümüş və maqnetit-Fe₃O₄ nanohissəcikli sintez olunmuş daşıyıcılar ilə ferment və antibiotiklər arasında kimyəvi əlaqənin təbiətinin spektroskopik xarakterizə olunması;

➤ polikaprolaktonun yeni mikrodalğa şüalanma ilə tsiklinin açılması ilə sintezi və onun əsasında alınmış nanostrukturlaşdırılmış hidrogelə doksorubisinin effektiv immobilizə olunması, nəzarətli ayrılmasının riyazi modellərdə uyğunluğu;

➤ bəzi təbii və sintetik polimerlər əsasında nanostrukturlaşdırılmış hidrogellərin mis, kobalt, nikel ionları, gümüş və maqnetit nanohissəcikləri ilə terapevtik metal-gel komplekslərin yaradılması, ferment və antibiotiklər üçün sadə immobilizə üsulunun hazırlanması;

➤ sintez edilmiş nanostrukturlaşdırılmış polimer hidrogel və nanohissəcikli metal gel materialları əsasında yaddaşa malik daşıyıcı matrisaların sintezi, optimal dərman tutumu və nəzarətli ayrılması proseslərinin *in-vitro* tədqiq etməklə onlardan dərman maddələrin daşınması üçün matrisa funksiyalı farmaseptik formaların təklif edilməsi;

➤ əldə edilmiş təbii və sintetik polimer materiallar əsasında olan hidrogellərə dərman maddəsi immobilizə etdikdən sonra antibakteriallıq xassələrinin *Stafilokok*, *Pseudomonas aerogenosa* və *Esheriya coli* mikrobları mühitlərində dəyərləndirməklə sintez edilmiş nanostrukturlaşdırılmış daşıyıcıların farmakoloji göstərişləri;

➤ amfifil pH-a həssas yeni maqnetit Fe₃O₄ nanohissəcikləri saxlayan poli-N-vinilpirrolidon-so-4-vinilpiridin əsaslı nanostrukturlaşdırılmış hidrogelin sintezi, tripsinin sorbsiya üsulu ilə effektiv immobilizə prosesinin Lənqümür, Freyndlix, I və II tərtib, Temkin, Dubinin-Raduşkeviç izoterm modellərinə tətbiqi, sərbəst enerji, entalpiya və entropiya kimi termodinamik parametrlərin optimallaşdırılması;

➤ polietilenqlikolun metil efrinin bəzi amin turşularının aktivləşdirilmiş anhidridləri ilə tsiklin açılması ilə gedən polikondensləşmə reaksiyasından temperatura həssas

nanostrukturlaşdırılmış gəlin sintezi, quruluşunun təsdiqi, sol-gel keçidlərinin tədqiqi, deqradasiyası və doksisiklinin, eləcə də doksorubisinin immobilizə olunması və mühitə ayrılması proseslərinin kinetik öyrənilməsi ilə farmaseptik formaların təklif edilməsi.

Tədqiqatın elmi yeniliyi - Orta molekul kütləsi aşağı olan poli-N-vinilpirrolidon, poliakrilamid, poliakril turşusu, eləcə də onların qummiarabik və arabinoqalaktan ilə calaq sopolimerlərinin N,N'-metilen-*bis*-akrilamidlə tikilməsindən suda şişə bilən nanostrukturlaşdırılmış hidrogellər sintez olunmuş, onlara doksorubisin və tripsinin immobilizə olunması sistemətik olaraq tədqiq edilmişdir. Eləcə də tərkibində maqnetit nanohissəcikləri saxlayan N-vinilpirrolidon və 4-vinilpiridin əsaslı yeni pH-a həssas hidrogel sintez edilmiş, quruluş və xassələri öyrənilmiş, tripsinin effektiv adsorbsiya üsulu ilə immobilizə olunması aparılmaqla prosesin termodinamik və kinetik parametrləri təyin edilmişdir. Bundan savayı poli-N-vinilpirrolidon, poliakril, polietilenqlikol və xitozan əsaslı gəllərin gümüş və maqnetit Fe₃O₄ nanohissəcikləri ilə nanostrukturlaşdırılmış hidrogel kompleksləri əldə olunmuş və onlara tripsin və doksisiklinin və digər preparatların ünvanlı çatdırılması məqsədi ilə immobilizə olunması tədqiq edilmişdir. Əlavə olaraq qeyd olunan təbii və sintetik əsaslı polimer hidrogellərin yaddaşa malik nanostrukturlaşdırılmış formaları da sintez olunmuş və əldə olunan daşıyıcı matrisalara seçilmiş model dərman maddələri immobilizə olunmaqla uzun müddətli təsir dərəcəsinə malik formulaları hazırlanmışdır. Həmçinin poli-N-vinilpirrolidonun Cu(II), Co(II) və Ni(II) ionları ilə metal-gel komplekslərinə tripsinin immobilizasiyası da müqayisəli öyrənilmiş, dərman maddələrinin daşınmasında geniş istifadə olunan poli-ε-kaprolaktonun üzvi turşular iştirakında yeni mikrodalğa şüalanma ilə sintez üsulu təklif edilmişdir. Əldə olunmuş polikaprolakton-turşu nümunələri ilə doksorubisinin immobilizə olunması və nəzarətli ayrılmasının kinetik modellərdə tədqiqi aparılmışdır. Bundan savayı polietilenqlikolun metil efininin L-Alanin və L-benzilaspargin turşularının N-karboksianhidridləri ilə polikondensləşməsindən temperatura həssas gəllər sintez olunmuş və ona model dərman kimi doksisiklin antibiotiki yüklədilmiş və mühitə ayrılması tədqiq edilmişdir.

Tədqiqatın nəzəri və praktiki əhəmiyyəti - Orqanizm üçün heç bir zərəri olmayan, pH 7-8-də şişə bilən poli-N-vinilpirrolidon, poliakril turşusu, poliakrilamid, polietilenqlikol, xitozan, qummiarabik, arabinoqalaktan əsaslı gellər və onların nanohissəcikli gel kompleksləri sintez edilmiş və pH-ın neytral qiymətlərində bioloji aktivlik göstərə bilən doksisiklin, levoflaksasin, tripsin, və doksorubisinin immobilizə olunması üsulu işlənib hazırlanmışdır. Həmçinin aşağı orta molekul kütləli poli-ε-kaprolaktonun üzvi turşulardan həyacanlandırıcı kimi istifadə etməklə yeni mikrodalğa sintez üsulu təklif edilmişdir. Eləcə tərkibində maqnetit nanohissəcikləri saxlayan N-vinilpirrolidon və 4-vinilpiridin əsaslı pH-a həssas hidrogellər zülalların su və bioloji mayelərdən ayrılması üçün adsorbent və proteinlərin effektiv daşınması üçün matrisa kimi faydalı material ola bilməsi göstərilmişdir. Qeyd olunan polimer hidrogellər əsasında bəzi antibiotik və proteinlərə həssas və selektiv ola bilən yaddaşa malik nanostrukturlaşdırılmış hidrogellər yeni dərman formulalarının hazırlanmasında daşıyıcı kimi istifadəsi perspektivlidir.

Sintetik polimerlərlə müqayisədə xitozan, arabinoqalaktan və qummiarabik kimi təbii polimerlərdən istifadə canlı orqanizmdə immun sistemini artırmaq və toksiki birləşmələri ayırmaqla yanaşı, dərman maddələrinin daşınmasında effektiv daşıyıcı kimi mühüm əhəmiyyətə malikdirlər.

Dissertasiya işinin elmi nəticələrinə əsasən tədqiqatı genişləndirmək və əldə olunmuş yeni hidrogellərdən digər fizioloji fəal maddələrin də daşınmasında istifadə etmək mümkündür.

Müəllifin şəxsi iştirakı. Eksperimental tədqiqatların aparılmasında, nəticələrin təhlili və müzakirəsində, dissertasiya işinin yazılmasında, məqalələrin nəşri və beynəlxalq konfranslarda məruzələrin təqdimatında müəllifin şəxsi iştirakı aparıcı olmuşdur.

Aprobasiyası və tətbiqi - Dissertasiya işinin nəticələri aşağıdakı respublika və beynəlxalq elmi konfranslarda məruzə edilmişdir: EİF/GAM-1-2011-(4) grant layihəsi üzrə keçirilən Gənc Alimlərin Elmi Konfransının materialları, (Bakı 2012); «Всероссийская конференция с международным участием молодых учёных по химии тезисы докладов, Менделеев-2014, (Санкт-Петербург 2014); IV International Scientific Conference of Young Researchers, (Bakı,

2016); Тезисы докладов кластер конференции по органической химии «ОргХим-2016», Санкт-Петербург; XXVI Международная Чугаевская конференция по координационной химии (Казан, 2014); 8th World Congress on Chemistry and Organic Chemistry International Conference on Biomedicine and Pharmacotherapy (Frankfurt, Germany, 2018); 4th International Eurasian Conference on Science, Engineering and Technology, Ankara, Turkey, 2022; XI. International European Conference on Interdisciplinary Scientific Research, January 20-22, 2025, (Lisbon, Portugal); BİLTEK-X, X Uluslararası Bilimsel Araştırmalar ve Güncel Gelişmeler Kongresi, 2025, (Istanbul, Turkey); II International Multidisciplinary Ecology and Environmental Studies Congress, 2025, (Paris, France); XII Международной научно-практической конференции WORLD OF SCIENCE, 2025, (Москва, Россия).

Dissertasiya işinin yerinə yetirildiyi təşkilatın adı – Dissertasiya işi AR ETN akad. M.Nağıyev adına Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutunun “Nanostrukturlaşdırılmış metal polimer katalizatorları” laboratoriyasında yerinə yetirilmişdir. Həmçinin dissertasiya işinə aid bəzi eksperimentlər və gellərin struktur-tərkib analizləri Milli Tsinq Hua Universiteti (Tayvan), Hamburq Universiteti (Almaniya), Azərbaycan Respublikası Tibb Universiteti, Mərmərə Universiteti (Türkiyə), Karlsruhe Texnologiya İnstitutu (Almaniya), Polimerlər, Kompozitlər və Biomateriallar İnstitutunda (İtaliya) təsbit edilmişdir.

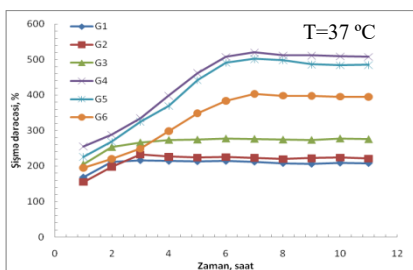
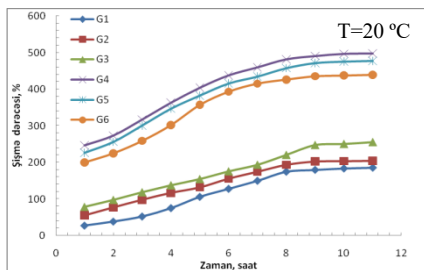
Dissertasiya işinə aid dərc olunmuş elmi əsərlər - Dissertasiya işinin məzmununa aid materiallar 28 elmi əsərdə dərc edilmişdir. Onlardan 12-si məruzələrin tezisləri və konfrans materialları, 16-sı isə xarici və respublika miqyaslı elmi jurnallarda nəşr edilmiş elmi məqalələrdir. Məqalələrdən 9-u Web of Sciences (onlardan 6-ı Expanded), 10-u isə Scopus kimi elmi bazalarda indekslənən jurnallarda (International Journal of Biological Macromolecules İF-8.2; Sensors and Actuators: A.Physical İF-4.6; Journal of Polymer Research İF-2.8, Macromolecules Research İF-2.127; Cellulose Chemistry and Technology İF-1.467, SOCAR Proceedings İF 2.08, J. of Biomimetics Biomaterials and Biomedical Engineering İF-0.81 və s.) çap olunmuşdur.

Dissertasiya işinin həcmi və quruluşu - Dissertasiya işi 289 kompyüter səhifəsi olmaqla girişdən (27421 işarə), 6 fəsildən (Fəsil I - 63191 iş., Fəsil II -28014 iş., Fəsil III – 73412 iş., Fəsil IV – 30049 iş., Fəsil V - 88970, Fəsil VI – 47382 iş. ümumi olaraq 358439 sayda boşluqsuz işarə) və nəticələrdən ibarətdir. İşdə 96 şəkil, 23 cədvəl, 326 adda istinad olunmuş ədəbiyyat siyahısı və tibbi aktlar vardır.

Birinci fəsildə təbii və sintetik əsaslı, xüsusilə də PVPr, PAT, PAA, poli-ε-kaprolakton sintezi və polisaxaridlər – xitozan, QA, AQ əsasında temperatura və pH-a həssas hidrogellərin tədqiqi, eləcə də metal nanohissəciklərin gellərlə birlikdə dərman daşınmasında rolu, bioloji aktiv birləşmələrin immobilizə olunmasına dair son illərin ədəbiyyat icmalı və müqayisəli təhlili verilmişdir.

İkinci fəsilə ilkin maddələr, hidrogellərin sintez üsulları, tədqiqatların yerinə yetirilməsi metodları və alınmış məhsulların fiziki-kimyəvi xassələrinin təyini, eləcə də istifadə olunmuş analitik və speltroskopiya üsullarının tətbiq etmə metodikaları daxildir. Həmçinin, bəzi sintez proseslərinin sxematik təsviri və eksperiment zamanı əldə olunmuş məhsulların vizual olaraq şəkilləri göstərilmişdir.

Üçüncü fəsil təbii və sintetik polimerlər əsaslı gellərin sintezi, onlardan bəzilərinin Cu(II), Co(II), Ni(II) ionları və Fe₃O₄ nanohissəcikləri ilə gel-komplekslərinin alınması, və onlara seçilmiş dərman maddələrinin immobilizə olunmasından təşkil olunmuşdur. İlkin olaraq təbii polimer kimi AQ, xitozan, QA, sintetik polimer kimi isə PVPr, PAT, PAA və həmçinin xitozanın PVPr və poli-4-vinilpiridin (P4VP), AQ isə PVPr ilə calaq sopolimerləri əsasında hidrogellər sintez edilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, istər homopolimerlərin, istərsə də təbii polimerlərin calaq sopolimerlərinin tikilməsi zamanı tikicinin miqdarı artdıqca gel fraksiyanın çıxımı və tikilmə reaksiyasının effektivliyi də artır. Sintetik polimerlər ilə tikilmə nəticəsində tərkibdə MBAA-in miqdarı artdıqca şişmə dərəcəsi azalır. Bu tikici reagentin miqdarı artdıqca məsamələrin sayının çoxalması ilə bərabər onların ölçüsünün kiçilməsi və zəncir çevikliyinə azalması ilə əlaqədardır. Immobilizə olunacaq dərman maddələrinin canlı orqanizmdə istifadə olunacağını nəzərə alaraq hidrogellərin 20 °C və 37 °C-də optimal şişmə dərəcəsi olan pH-larda şişmə kinetikaları öyrənilmiş və asılılıq nəticələri aşağıdakı şəkillərdə verilmişdir (Şəkil 1).



Şəkil 1. Təbii və sintetik polimerlər əsasında sintez edilmiş gellərin 20 °C və 37 °C-də şişmə kinetikaları. G1-PVPr10% MBAA $M_n=40$ kDa pH=6, G2-PAT10% MBAA pH=6, G3-PAA10% MBAA pH=7, G-4 AQ-PVPr(5%) 1%MBAA pH=8, G-5 QA-PVPr(5%) 1%MBAA pH=8, G-6 Xitozan-PVPr-P4VP 1% MBAA pH=7.

Təbii polimerlərdən hazırlanmış gellər təxminən 6 saatdan sonra stabil şişmə dərəcəsinə çatır və çüzi azalma ilə davam edir. Bunu təbii polimerlərin orta molekulyar kütləsinin yüksək olması, funksional qrupların ionlaşmasına temperaturun təsiri və su molekulları ilə funksional qruplar arasında qarşılıqlı əlaqənin azalması ilə izah etmək olar. Sintez edilmiş təbii və sintetik əsaslı hidrogellərə tripsin immobilizə olunmuş və bəzi parametrlər təyin edilmişdir (Cədvəl 1).

Cədvəl 1.

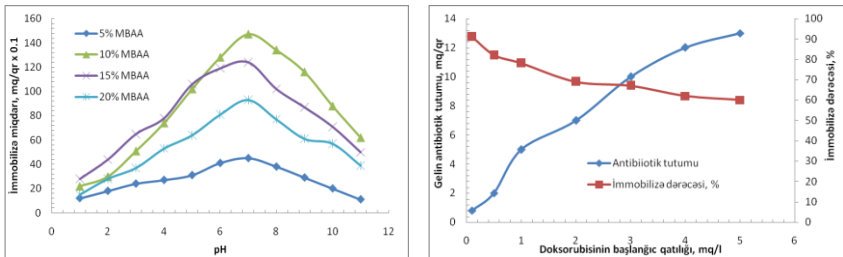
Təbii və sintetik əsaslı hidrogellərə və metal-gel komplekslərə tripsinin immobilizə olunmasının miqdarı göstəriciləri

Daşıyıcı-hidrogel	Fermentin miqdarı, mq/qr	İmmobilizə dərəcəsi%	İOTSA ED/mq	S%	Nisbi aktivlik %
PVPr 10 kDa, 10% t	0,20	10,00	38	5,24	9,44
PVPr 40 kDa, 10% t	0,45	22,50	51	7,42	11,68
PVPr-,10%(t)-Cu(II)	3,60	72,35	92	12,8	20,60
PVPr-,10%(t)-Co(II)	3,30	66,70	76	9,40	15,36
PVPr-,10%(t)-Ni(II)	3,44	68,80	85	10,60	17,58
PAT 10 kDa, 10% t	0,24	12,37	43	6,12	10,4
PAA 80 kDa, 10% t	1,48	32,18	49	8,4	15,3
AQ-PVPr(5), 1% t	3,73	74,96	94	14,7	21,8
QA-PVPr(5), 1% t	3,29	66,12	77	9,48	15,8
Xz-PVPr-P4VP,1% t	3,85	77,38	96	15,6	19,2

IOTSA-immobilizə olunmuş tripsinin spesifik aktivliyi, **S**-onun nisbi aktivlik göstəricisi, **t**-isə tikici reagent MBAA-dır. Müəyyən olunmuşdur ki, metal ionu fermentin immobilizə dərəcəsini artırmaqla yanaşı onun bioloji aktivliyinin də yüksəlməsinə səbəb olur. Bu da gelin tərkibində fermentin metal ionu ilə davamlı əlaqədə olmasını, fermentin metal ionu vasitəsilə polimer strukturuna daha sərt bağlanmış olmasını sübut edir.

PAT-nun müxtəlif kütlə miqdarında tikilməsindən alınan hidrogellərə doksorubisinin (Dok) immobilizasiyası aparılmış və müəyyən olunmuşdur ki, mühitin pH-ı artdıqca bütün gel nümunələrində immobilizə dərəcəsi 60-70%-ə qədər artır. Mühitin pH-ı qələviyə dəyişdikcə hidrogelin səthinin deprotonlaşması və əksinə olaraq mənfi yüklənməsi müsbət yüklü Dok molekulunun daha yüksək miqdarda immobilizə olunmasına səbəb olur. Göstərilmişdir ki, 10% MBAA iştirakında tikilmiş PAT əsaslı hidrogelin pH=8-də Dok-nə görə immobilizə tutumu 14.12 mq/qr olduğu halda, 20% MBAA ilə tikilmiş polimerdə isə 12.64 mq/qr təşkil edir. Bu, tikicinin miqdarı artdıqca hidrogel strukturunun sərtləşməsi nəticəsində hidrofoblaşması ilə əlaqədardır.

Orta molekül kütləsi 360 kDa olan PVPr-nun 5÷20% (kütlə) MBAA ilə tikilməsindən alınan hidrogellərin Dok-nə görə tutumlarının mühitin pH-dan asılılığı tədqiq olunmuşdur (Şəkil 2).



Şəkil 2. PVPr əsaslı hidrogellərin Dok-nə görə antibiotik tutumunun mühitin pH-dan və antibiotikin başlanğıc qatılığından asılılığı

Müəyyən olunmuşdur ki, gelin tərkibində tikicinin sıxlığı artdıqca antibiotik tutumu azalmağa başlayır və maksimal immobilizə pH=7-də baş verir.

QA, AQ, xitozan, onların VPr ilə calaq sopolimerləri iştirakında maqnetit Fe₃O₄ nanohissəcikləri alınmış və onlara tripsin və Dok immobilizasiyası tədqiq olunmuşdur (Cədvəl 2).

Cədvəl 2.

Təbii və sintetik əsaslı maqnetit nanogellərin tripsin və doksorubisinə görə immobilizə dərəcəsi və tutumları.

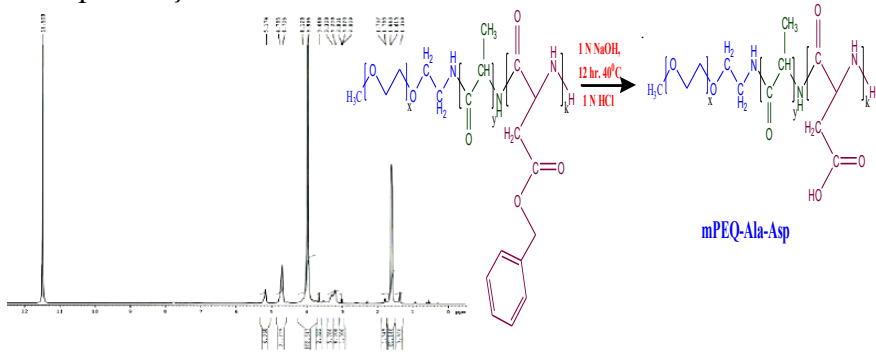
Fe ₃ O ₄ nanohissəcikli daşıyıcı gel	n/h nm	Tripsinə görə		Doksorubisinə görə	
		ID, %	PT, mq/qr	ID, %	AT, mq/qr
QA-nanoFe ₃ O ₄	39.16	66.12	3.29	21.32	42.65
AQ-nanoFe ₃ O ₄	38.45	63.43	3.17	21.78	43.57
QA-PVPr-nFe ₃ O ₄	33.27	58.80	2.94	23.20	46.39
QA-PVPr(5%)-tikici	-	74.96	3.73	25.46	50.92
AQ-PVPr-nFe ₃ O ₄	34.58	54.80	2.74	24.69	49.38
AQ-PVPr(5%)-tikici	-	73.27	3.66	27.94	55.88
Xitozan-nanoFe ₃ O ₄	32.46	75.52	3.77	26.87	53.74
XZ-PVPr-PVPFe ₃ O ₄	29.14	63.60	3.18	32.18	64.37
XZ-PVPr-P4VP1%-t	-	77.38	3.85	33.52	67.04

n/h - nanohissəcik, ID-immobilizə dərəcəsi, PT-protein tutumu, AT-antibiotik tutumu

Müəyyən olunmuşdur ki, gel matrisasına maqnetit nanohissəciyin daxil olması onun həm tripsinə, həm də Dok-nə görə gelin tutumunu müəyyən qədər azaldır. Bu gelin bioloji aktiv birləşmə ilə kimyəvi əlaqə yaradacaq funksional qruplarının Fe₃O₄ nanohissəcikləri ilə protektə olunması və eləcədə şişmə dərəcəsinin qiymətinin az olması ilə əlaqədardır. Strukturda maqnetit xassəli nanohissəciklərin olması həmin materialdan ünvanlı daşınması məqsədli imkanlarını artırır. Həmçinin müəyyən olunmuşdur ki, maqnetit nanogellərə immobilizə olunan tripsin Fe₃O₄ olmayan nümunələrlə müqayisədə bioloji aktivliyini daha uzun müddətə saxlayır. Dok ilə formalaşan gel isə antibiotiki tərkibdən daha tez ayırır.

Polietilenqlikol-polipeptid (L-alanin-so-benzil aspargin) tərkibli temperatura həssas hidrogelin sintezi aparılmış və gelin strukturu və morfologiyası xarakterizə olunmuş, alınmış

temperatura həssas gelə doksisisiklin preparatı kapsullaşdırmaqla onun izotonik və enzim mühitində nəzarətli ayrılması tədqiq olunmuşdur. PEQ-Ala-BenzAsp blok sopolimerinin sintezi tsiklin açılması ilə gedən aminləşdirilmiş mPEQ ilə L-alanin və benzil aspargin turşusunun N-karboksianhidridlərinin polikondensləşməsi reaksiyası üzrə aparılmışdır.



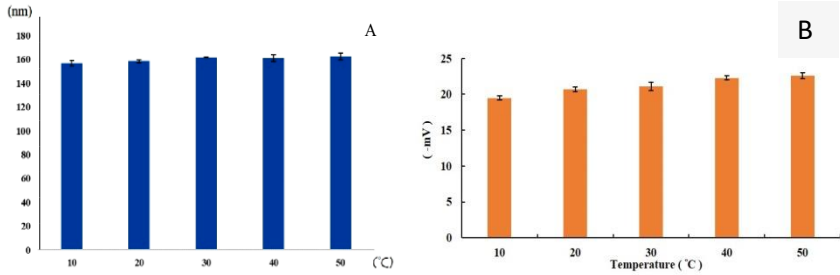
Şəkil 3. Benzol qrupunun zəncirdən qopardılması və mPEQ-Ala-Asp blok sopolimerinin ¹H NMR spektri

Sonuncu mərhələdə isə alınmış nümunədən benzil aspargin amin turşusuna aid olan benzol nüvəsinin məhsulun tərkibindən defraqmentasiyası prosesi aparılmışdır.

¹H NMR nəticələrinin analizinə əsasən δ 1.38 ppm, 4.72 ppm və 7.8 ppm (zəif) ətrafında olan siqnallar blok sopolimer tərkibində alanin qalıqlarındakı –CH₃, –CH- və –NH- protonlarına uyğundur. δ 2.6 ppm (zəif), 11.53 ppm (güclü), 1.8 ppm (zəif) və 4 ppm (güclü) isə uyğun olaraq sopolimer nümunəsində digər turşu fraqmentindəki –CH₂-, –COOH, –NH- və –CH- protonlara xarakterikdir. Əsas matrisaya aid olan piklər isə 3.28 ppm və 3.51 ppm –CH₃ və iki ədəd metilen qruplarındakı protonların siqnallarıdır³. Həmçinin mPEQ-un aminləşməsindən sonra zəncirə daxil olan metilen və ikili amin qruplarındakı protonların 3.62 ppm (3.71) və 8 ppm ətrafında siqnalları müşahidə olunur. Protonların nisbi miqdarına əsasən və

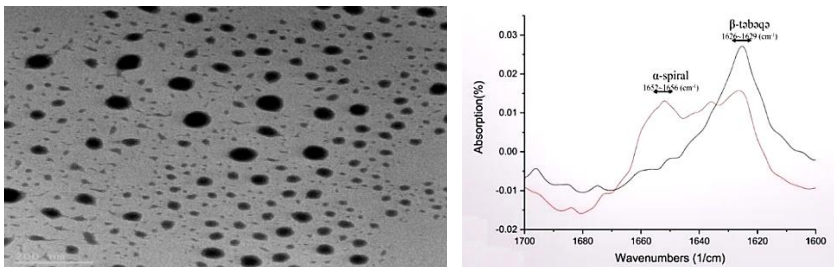
³ Tapdigov Sh.Z. Encapsulation and in vitro controlled release of doxycycline in temperature-sensitive hydrogel composed of polyethyleneglycol–polypeptide (L-alanine–co–L-aspartate) // J. Biomim., Biomat.Biomed. Eng, 2021, vol 49, p.119-129.

inteqral hesablamalara görə alınan blok sopolimerin orta molekül kütləsi 3642 Da təşkil edir. L-alanin və digər amin turşu qalıqlarının blok uzunluğu hesablanmış və uyğun olaraq 37 və 9.4 tərtibindədir. Dinamik işıq səpilmə üsulu ilə məhlulda formalaşan misellaların hidrodinamik radiusu və yükü tədqiq olunmuşdur (Şəkil 4).



Şəkil 4. mPEQ-Ala-Asp blok sopolimerinin 0.01%-li məhlulda aqreqatlarının orta ölçüsünün (A) və zeta potensialının (B) 10 °C-dən 50 °C-yə qədər intervalda temperaturdan asılılığı

Şəkil 4-dən görüldüyü kimi 10 °C-də misellanın ölçüsü 158 ± 3 nm təşkil edir və temperaturun artması ilə aqreqasiya baş verir ki, bu da 40 °C-də maksimum olub 160 nm ətrafındadır. Misellanın səth yüklülüyünün temperaturdan asılılıq funksiyasından görünür ki, bədən temperaturu və 10 °C differensiasiyasında kəskin fərq yoxdur və 20 ± 1.5 mV təşkil edir. Tədqiqatlar zamanı DLS ilə yanaşı mPEQ-Ala-Asp misellanın TEM mikrogörüntüləri də araşdırılmış (Şəkil 5) və ölçülərin 45-64 nm olduğu müəyyən edilmişdir.



Şəkil 5. mPEQ-Ala-Asp misellasının 0.01%-li suda məhlulundan qurudulmuş nümunənin TEM görüntüsü və FT-IR spektri. mPEQ-Ala-nin (α -spiral=helix) və mPEG-Ala-Asp (β -təbəqə=sheet).

DLS nəticələri ilə müqayisə etdikdə TEM görüntülərində hissəciklərin ölçüsü daha kiçik xarakterizə olunur. Məhlulda misellanın nisbətən böyük ölçüsü su molekulları ilə əhatə olunması, gel əmələ gətirməsi və daxili diffuziya ilə əlaqədardır. Qurudulma zamanı makromolekulun sıxlaşması baş verir ki, bu da misellanın ölçüsünün kiçilməsinə səbəb olur.

Misellanın ölçüsünün 158 nm ətrafında olmasına baxmayaraq onun tərkibinə immobilizə olunacaq preparat ölçüsünün 1.0-1.5 nm olduğunu nəzərə alsaq belə komplekslərin istər hüceyrə membranlarından keçidində, istərsə də axında hərəkətində heç bir məhdudiyət yoxdur. Belə ki, qanda olan hissəciklərin ölçüləri bir neçə nm-dən 7-8 mkm-ə qədər dəyişir. Yaxud bağırısaq xovlarından sovrula bilən vitaminlərdən B9-un ölçüsü 140 nm, bəzən B12 kapsullaşdırıldıqdan sonra ölçüsü 650 nm ola bilir ki, bu da onların keçidində belə ölçülərin heç bir maneə yaratmadığını sübut edir.

mPEQ-nun alaninin N-karboksianhidridi ilə polikondensləşməsi zamanı funksional qruplar FT-IR spektroskopiyaya metodu vasitəsilə izlənilmişdir (Şəkil 5). Makromolekul zəncirinə amin qruplarının daxil edilməsi 1650 sm^{-1} oblastında zülalların II quruluşuna xarakterik (I amid, α -helix) enli zolağın əmələ gəlməsi baş verir. Növbəti amin turşu fraqmentinin polikondensləşmə ilə zəncirə birləşdirilməsi daxili-qranular hidrogen rabitəsi və elektrostatik qarşılıqlı təsir baş verir ki, (β -sheet) bu da 1630 sm^{-1} oblastında müşahidə olunur.

mPEQ-Ala-Asp blok sopolimerinin 3-10%-li məhlullarının sol-gel keçidinin temperaturdan asılılıqları tədqiq olunmuşdur. Bədən temperatur şəraitini nəzərə alaraq blok sopolimerin 3% qatılıqlı məhlulu və onun buna uyğun özlülüyü optimal sayılmışdır. Bu baxımdan 3-4%-li blok sopolimer məhlulu $35-37\text{ }^{\circ}\text{C}$ -də inyeksiya üçün optimal və əlverişli qatılıq kimi qəbul edilmişdir.

Polikaprolaktonun (PKL) yeni mikrodalğa şüalanma ilə tsiklin açılması ilə polimerləşməsi və tədqiqi. İlk dəfə olaraq ϵ -kaprolakton 3 müxtəlif turşu iştirakında (sirkə turşusu -ST, benzoy turşusu -BT və triflüorsirkə turşusu -TFST) tsiklin açılması ilə polimerləşməsi reaksiyası aparılmış və hər bir hal üçün reaksiyanın optimal bitmə müddəti müəyyən edilmişdir. Eləcə də anoloji

reaksiyalar katalizator iştirakında da aparılmış hər bir reaksiyada monomerin konversiyası və məhsulların ərimə temperaturları təyin edilmişdir (Cədvəl 3).

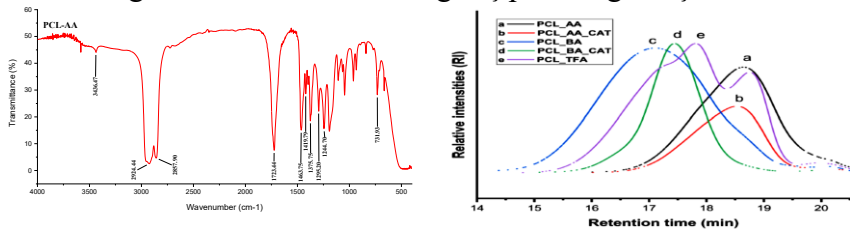
Cədvəl 3.

PKL-turşu törəmələrinin sintezi üçün reaksiya şəraiti, konversiya və termiki məlumatlar

Nümunələr	Şüalanma vaxtı, (dəq)	Konversiya (kütlə%)	T _{ər} (°C)	Hm (C/qr)	Xc* (%)
PKL-ST	9	96.95	52.7	99.4	71.5
PKL-BT	9.5	77.85	62.3	106.5	76.6
PKL-TFST	3	97.19	60.6	129.9	93.4
PKL-ST(kt)	4.5	96.52	55.2	120.8	86.9
PKL-BT(kt)	3	99.37	46.7	88.1	63.4

*Məhsulların kristallaşması 100%-li PKL-nun ərimə entalpiyasına əsasən hesablanmışdır, hansı ki, PKL üçün bu qiymət 139 C/qr təşkil edir. kt-katalizator

Sintez edilmiş PKL nümunələrinin FTIR xarakterizasiyası da aparılmışdır. PKL-ST nümunəsinin FTIR analizindən (Şəkil 6) müəyyən olunmuşdur ki, 3436.47 sm⁻¹ nahiyədə –OH qruplarına və daxili hidrogen rabitələrinə xas olan geniş pik zolağı müşahidə olunur⁴.



Şəkil 6. PKL-ST nümunəsinin FTIR spektri və PKL-turşu nümunələrinin GPC refraktiv indeks xromatoqrammaları
Xarakterik adsorbsiya piki 1723.44 sm⁻¹ oblastda təyin edilmişdir ki, bu da PKL-da olan >C=O qrupundakı simmetrik karbonilin vibrasiyalı gərginliyinə aiddir. CH₃-CH₂- qrupundakı C-H rabitəsinə xarakterik deformasiyalı titrəmələr spektrdə 1463 sm⁻¹, 1375 sm⁻¹ və 731 sm⁻¹-də zəif intensivliklə qeydə alınmışdır. 2924 sm⁻¹ və 2857

⁴ I. M.Ahmadova, Sh.Z.Tapdigov, M.B.Sennaroğlu, M.S.Eroğlu. Microwave-assisted ring-opening polymerization of ε-caprolactone 4th International Eurasian Conference on Science, Engineering and Technology, Turkey. 2022, p.119.

sm^{-1} oblastundakı piklər metil və metilen qruplarındakı C-H rabitələrinin dartılmalarına aiddir. 1419, 1295 və 1244 sm^{-1} nahiyələrdə olan güclü adsorbsiya pikləri karboksil qrupundakı karbonilə aid udulmanı xarakterizə edir. FTIR təhlillər PKL-BT və PKL-TFST nümunəsi üçün də aparılmış və digərlərindən fərqli olaraq PKL-TFST-də C-F rabitəsinə xarakterik deformasiyalı titrəmə 731 sm^{-1} piki görünür ki, bu da TFST-nin polimerləşmə reaksiyası zamanı əsas zəncirə daxil olduğunu sübut etmişdir. PKL-nun üzvi turşular iştirakında tsiklin açılması ilə polimerləşməsi reaksiyasından əldə olunan məhsulların gel-nüfuzetmə xromotoqrafik (GNX) analizi aparılmışdır.

GNX ilə orta ədədi molekül kütlə (M_n), orta kütləli molekül kütlə (M_w) və polidisderslik indeksi M_w/M_n təyin edilmişdir (Cədvəl 4).

Cədvəl 4.

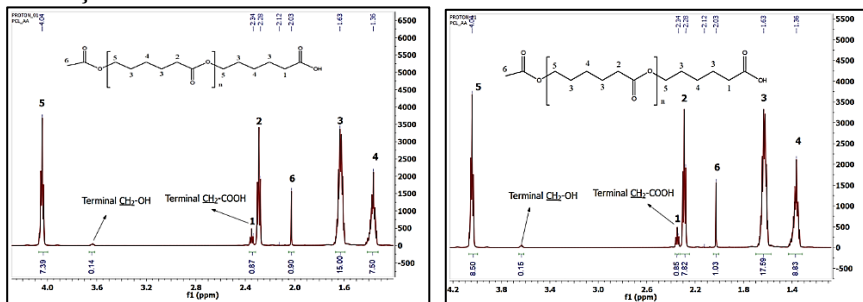
PKL nümunələrinin orta molekül kütlələri və polidispersliyi

Nümunələr	M_n ¹ H-NMR	M_n GPC-LS	M_w (qr/mol) GPC-LS	PDİ M_w/M_n	n Monomer	Terminal COOH/ OH
PKL-ST	914	1355	1830	1.351	8	0.86/0.14
PKL-BT	1085	1590	2000	1.26	9	0.85/0.15
PKL-TFST	5365	4900	6192	1.256	46	0.36/0.65
PKL-ST ^k	1489	3970	5298	1.330	12	0.62/0.38
PKL-BT ^k	1025	1507	2300	1.544	8	0.50/0.50

Cədvəl 4-dən göründüyü kimi PKL sintezi zamanı alınan polimerin orta molekül kütləsinin qiyməti istifadə olunan üzvi turşunun pK_a göstəricisindən asılıdır. Bunu turşunun dissosiasiya sabitinin qiyməti yüksəldikcə mühitdə aktiv mərkəzlər rolunu oynayan komponentin qatılığının artması ilə əlaqələndirmək olar. Belə ki, ST-nun $pK_{a-sı}$ 4.756-ya, TFA-nın $pK_{a-sı}$ isə 0.52-dir.

PKL əsaslı polimer nümunələrinin refraktiv əmsal artımları (dn/dc) 0.07 ml/qr qatılıqda 25 °C-də THF-da öyrənilmişdir. 5 ədəd sintez edilmiş PKL polimer nümunələri üçün molekül kütlə 1.761×10^3 ilə 6.375×10^3 qr/mol aralığında dəyişir və məhsulların PDİ 1.26 ilə 1.54 arasında dəyişir ki, bu da bütün nümunələrin orta polidispersliyə malik olduğunu sübut edir. Tədqiq etdiyimiz sistemdə

makromolekul zəncirində hidroksil və karboksil qruplarına bitişik karbon atomları olduğundan ^1H NMR spektroskopiyaya üsulu tətbiq edilmişdir.



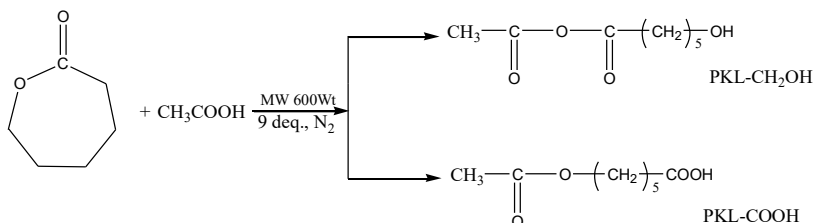
Şəkil 7. Sintez edilmiş PKL-ST-nun və PKL-ST-nun $\text{Sn}(\text{Oct})_2$ iştirakında ^1H NMR spektri, h/e D_2O .

Sintez edilmiş PKL-ST, PKL-BT və PKL-TFST nümunələrinin həm katalizatorsuz, həm də müqayisə üçün katalizator istifadə etməklə alınan polimerlərin ^1H NMR spektrləri qeydə alınmış və xarakterik protonlar müəyyən edilmişdir. PKL-ST nümunəsinin ^1H NMR spektri şəkil 7-də verilmişdir. Spekrtdə PKL üçün müşahidə olunan spesifik ^1H NMR piklər (δ , ppm); 4.04 (H5 metilenin protonları, $-\text{CH}_2-$ qrupunda), 2.03 ppm ($-\text{O}-\text{CH}_2-$ qruplarındakı metilenin protonları), 2.03 ppm (terminal $-\text{CH}_3$ qrupundakı protonlar), 2.28 ppm ($-\text{CH}_2-\text{C}=\text{O}$ qrupundakı metilenin protonları), 2.34 ppm (terminal $-\text{CH}_2-\text{COOH}$ dakı metilenlərin proton), 1.63 ppm və 1.36 ppm (H3 və H4 metilenlərdəki protonları) (H6 protonları $-\text{CH}_3$ metil qrupunun).PKL-ST nümunəsində iki aşağı intensivlikli proton siqnalları müşahidə olunur ki, bunlar reaksiyasının iki müxtəlif istiqamətdə - CH_2-COOH (əsas) və $-\text{CH}_2\text{OH}$ (qismən) terminal qruplar üzrə getdiyini sübut edir. Bunlar spekrtdə uyğun olaraq 2.34 ppm və 3.63 ppm-li siqnallarla idendifikasiya olunmuşdur. Terminal qrupların proton inteqrasiyasından onların nisbətinin 87/14 olduğu müəyyən edilmişdir⁵. Katalizator iştirakında

⁵ Inara Ahmadova, Shamo Tapdigov, Müge Sennaroğlu Bostan, Mehmet S. Eroğlu. "Microwave Assisted Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone using Organic Acids", Journal of Polymer Research. 2023, V.30, p.291-296.

əmələ gələn məhsulun ^1H NMR spektrində kəskin piklər müşahidə olunmamışdır. Həm katalizator istifadə etdikdə, həm də katalizatorsuz halda reaksiyanın baş verdiyi NMR və FTİR üsullarla təsdiq olunmuşdur. ^1H NMR spektrin nəticələrinə əsasən ST iştirakında KL-nun polimerləşməsindən alınan məhsulun quruluşunu şəkil 8-dəki kimi göstərə bilərik.

^1H NMR spektrlərini nəzərə salsaq PKL- CH_2OH makromolekullarına aid olan protonların siqnalı çox zəif intensivliklə müşahidə olunur. Əksinə, sonunda turşu qrupları saxlayan PKL nümunəsi isə nisbətən çoxluq təşkil edir. Bu, qarışıq tərkibində PKL-COOH polimerin miqdarca üstünlük təşkil etdiyini sübut edir. Nəticələrə əsasən monometrin ST iştirakında polimerləşmə reaksiyasını aşağıdakı kimi göstərmək olar.



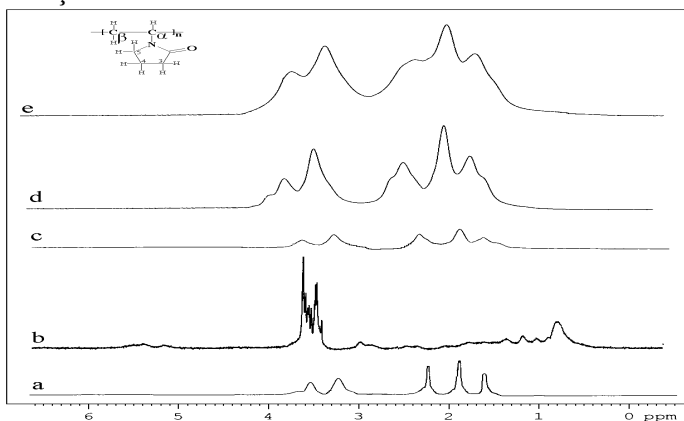
Şəkil 8. Kaprolaktonun ST iştirakında mikrodalğa şüalanma ilə tsiklin açılması ilə polimerləşməsi reaksiyası

IV fəsildə sintez edilmiş nanostrukturlaşdırılmış hidrogellərin tripsin və doksorubisin ilə alınan komplekslərinin quruluşu, aktiv təsiredici komponent ilə hidrogel arasında yaranan qarşılıqlı təsirin xarakteri UB, İQ və NMR spektroskopik analiz metodu ilə təhlil edilmişdir. Məlumdur ki, PVPr üçün xarakterik olan $>\text{C}=\text{O}$ qrupudur ki, o da 205,5 nm oblastında maksimum udulma verir. PVPr-nun müxtəlif üzvi-qeyri/üzvi maddələrlə kompleks əmələ gətirməsi pirrolidon tsiklidəki $>\text{C}=\text{O}$ qrupu ətrafında hidrogen rabitəsi fonunda zəif qarşılıqlı təsir qüvvələri, o cümlədən yük cəzbtmələri hesabına təbəqələr şəkilində müşahidə olunur.

Tripsin polipeptiddir və onun spektrində zülallara xarakterik olan udulma zolaqları müşahidə olunur və 3000-3800 sm^{-1} oblastında xarakterik udulmalar verirlər. Həmçinin zülallarda α struktura malik

1521, β struktura malik 1534 və dağılmış konformasiyaya malik 1548 sm^{-1} udulma zolaqları da mümkündür. İmmobilizə zamanı həmin strukturlar da cüzi də olsa qarşılıqlı təsirdə iştirak edərək müəyyən kimyəvi sürüşmələrə məruz qalırlar.

PVPr-nun tripsin ilə 10:1 kütlə nisbətində D_2O -da homogen qarışığının ^1H NMR spektrini tədqiq etməklə hansı protonlarda kimyəvi sürüşmələrin baş verdiyi araşdırılmışdır (Şəkil 9). Bunun əsasında immobilizasiya zamanı polimerin əsasən hansı funksional qrupunun birbaşa kompleksin əmələ gəlməsində iştirak etdiyi təsdiqlənmişdir.



Şəkil 9. D_2O mühitində PVPr-nun (a), tripsinin (b), PVPr-tripsin (c), PVPr-Cu(II) (d) və PVPr-Cu(II)-tripsinin (e) müqayisəli ^1H NMR spektrləri

PVPr-nun sulu məhlulunda Cu(II) , Co(II) , Ni(II) komplekslərinin və tripsin ilə qarşılıqlı təsiri də model sistemlərdə UB-spektroskopik üsul ilə öyrənilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, PVPr-nun metal ionları ilə komplekslərinin əmələgəlməsi pikin intensivliyinin azalması – *hipoxrom* və böyük dalğa uzunluğu tərəfə sürüşmə - *batoxrom* effektlə müşahidə olunur. Metal-polimer birləşmələrin tripsin ilə komplekslərinin əmələgəlməsi zamanı isə udulmanın artması – *hiperxrom* və qısa dalğa uzunluğu tərəfə sürüşmə - *hipsoxrom* effektlə müşahidə olunur. Digər tərəfdən spektrdən görünür ki, kompleksəmələgəlmə $5000\text{-}4200 \text{ sm}^{-1}$ aralığında, λ -nın $200\text{-}230 \text{ nm}$ dalğa uzunluğunda da baş verir. Metal

ionlarının iştirakı ilə immobilizasiyasının mexanizmini tədqiq etmək üçün model sistemdən istifadə olunmuşdur.

PVPr-nun tripsin ilə qarşılıqlı təsiri zamanı pirrolidon tsiklində $>C=O$ qrupuna yaxın əsasən 3-cü və 5-ci C atomundakı protonlarda kimyəvi sürüşmələr müşahidə olunur.⁶ Başqa sözlə tripsin ilə polimerin kompleksinin əmələ gəlməsi zamanı elektrostatik qarşılıqlı təsirin xarakteri yaxındakı atom və ya atomlar qrupuna təsir göstərir. Polimer zəncirində olan 2-li və 3-lü C atomlarında olan protonlarda o qədər də böyük fərqlə müşahidə olunan kimyəvi sürüşmələr baş vermir.

Aşağı orta molekul kütləli PKL sintez edildikdən sonra onun əsasında nanokapsulun hazırlanması tədqiqatları aparılmış və model preparat kimi Dok-dən istifadə edərək enkapsullaşdırılma effektivliyi, dərman yüklənməsi və ayrılması kinetik olaraq öyrənilmişdir.

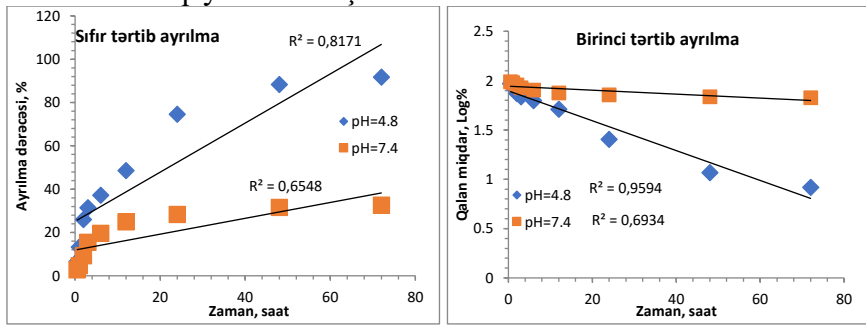
Cədvəl 5.

PKL-Dok əsaslı nanokapsuldan antibiotikin ayrılmasının müxtəlif pH-da zamandan asılılıq qiymətləri. T=37 C, V=5 ml, $m_{kaps-Doks}=13.725$ mq.

Zaman, saat	pH=4.8			pH=7.4		
	C_{ayr} , mkm/ml	m_{ayr} , mq	Ayrılma faizi, %	C_{ayr} , mkm/ml	m_{ayr} , mq	Ayrılma faizi, %
0.5	7.34	0.011	6.51	2.67	0.004	2.78
1.0	14.0	0.021	13.25	4.66	0.007	4.56
2.0	27.34	0.041	25.84	9.34	0.014	9.15
3.0	32.67	0.049	31.43	16.0	0.024	15.43
6	38.66	0.058	37.17	20.68	0.031	19.51
12	50.00	0.075	48.26	25.34	0.038	24.84
24	78.00	0.117	74.56	30.00	0.045	28.31
48	92.00	0.138	88.34	32.67	0.049	31.48
72	96.00	0.144	91.73	34.00	0.051	32.63

⁶ Tapdigov Sh.Z. The bonding nature of the chemical interaction between trypsin and chitosan based carriers in immobilization process depend on entrapped method: A review // International Journal of Biological Macromolecules, 2021, vol. 183, pp.1676-1696.

Əldə edilmiş nanokapsulun Dok antibiotikinə görə enkapsullaşdırma effektivliyi yüksək olmuş və 71.8% təşkil etmişdir. Dərman yüklənməsi isə 15.69% olur ki, bu da 1 mq nanokapsulun təxminən 0.157 mq Dok saxlaması deməkdir. Mühitin pH-nın 4.8 və 7.4 qiymətlərində zamandan asılı olaraq Dok-nin ayrılması öyrənilmiş və nəticələr cədvəl 5-də verilmişdir. Göründüyü kimi PKL əsaslı nanokapsuldan antibiotikin ayrılması mühitdən asılı olaraq fərqli xarakterdə baş verir. Mühit nisbətən zəif turş olduqda ayrılma 12 saat ərzində 50%, 24 saatdan sonra sabitləşərək 90% ətrafında olur. Neytral mühitdə isə ayrılma kiçik qiymətlərlə müşahidə olunur və 72 saat müddətində immobilizə olunan Dok-nin yalnız 32%-i mühitə ayrıla bilir. Daha dəqiq mexanizm müəyyən etmək üçün kinetik nəticələr sıfır və birinci tərtib, Hiquçi, Kosmeyer-Peppas və Hikson-Krovell tənliliklərinə tətbiq edilmiş və korrelyasiya əmsalları müqayisə edilmişdir.

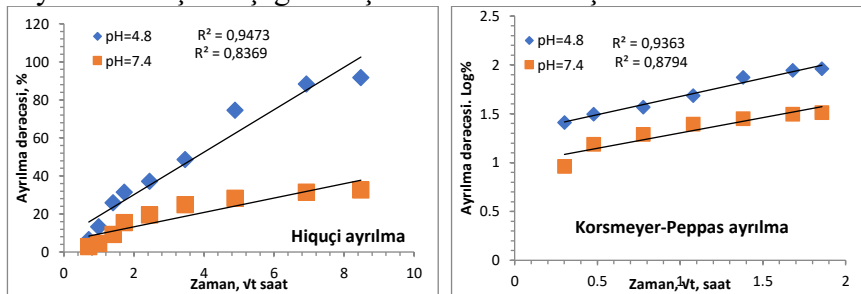


Şəkil 10. PKL nanokapsulundan Dok-nin ayrılmasının sıfır və I tərtib kinetik modeli

Göründüyü kimi pH=4.8=də antibiotikin ayrılması nisbətən $R^2=0.8171$ qiymətilə diffuziyalı ayrılmaya uyğun gəlir. Neytral mühitdə isə bu model özünü doğrultmur. Birinci tərtibli ayrılma mexanizmi isə heç bir halda tətqiq etdiyimiz sistemə uyğun gəlmir (Şəkil 10).⁷ Tətqiq olunan PKL nanokapsulunda məsələli matrisa

⁷ Tapdıgov, Sh., Taghiyev, D. Immobilization of doxorubicin onto poly-ε-caprolactone based carrier and apply kinetic model for release // XI International European Conference on Interdisciplinary Scientific Research, - Lisbon: - 2025.- p.121-122.

strukturu olmadığından və həmçinin R^2 -nin qiymətlərinin 0.55-dən kiçik olması ayrılmanın bu mexanizmə uyğun gəlmədiyini deməyə əsas verir⁸. Ayrılmanın miqdarı nəticələri digər kinetik modellərdə də yoxlanılmış və aşağıdakı şəkillərdə verilmişdir.



Şəkil 11. PKL nanokapsulundan Dok-nin ayrılmasının Hiçuçi və Korsmeyer-Peppas kinetik modeli

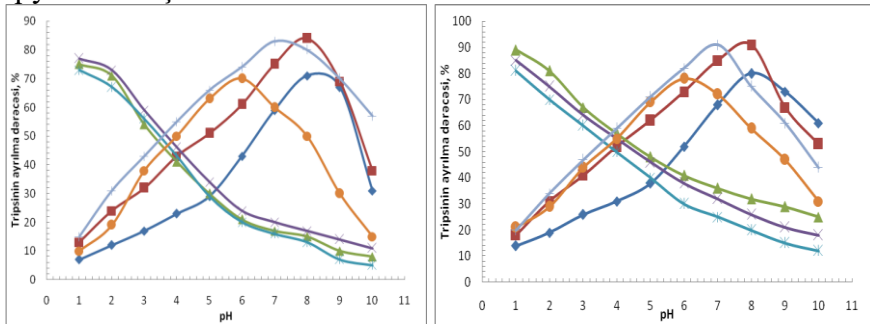
Tədqiq olunan obyektə PKL, PVPr və PEQ ilə inkorporasiya olunduğundan sistem bərk matrisa kimi qəbul edilə bilməz. R^2 -nin qiymətlərinə nisbətən uyğun gəlməsi pH=4.8-də müşahidə olunur ki, bu da ilkin 24 saat ərzində daha çox proporsionallığa oturur. Neytral mühitdə isə bu model özünü doğrultmur.

V Fəsilə təbii və sintetik əsaslı nanostrukturlaşdırılmış hidrogellərdən model kimi istifadə olunmuş ferment və antibiotiklərin ayrılmasının kinetik tədqiqi, tripsinin pH-a həssas poli-N-vinilpirrolidon-so-poli4vinilpiridin və onun maqnetit əsaslı hidrogeli ilə sorbsiya izotermələri və termodinamik parametrlərinin tədqiqinin nəticələri verilmişdir.

Həmçinin yaddaşa malik nanostrukturlaşdırılmış təbii və sintetik əsaslı hidrogellərə doksorubisinin immobilizə olunması, temperatura həssas mPEQ-Ala-Asp hidrogelinə doksorubisinin immobilizə olunması və nəzarətli ayrılmasının *in vitro* tədqiqi şərh olunmuşdur.

⁸ Ş.Z.Tapdıqov, M.M.Mustafayev, İ.M.Əhmədova. Poli-ε-kaprolkton əsaslı daşıyıcıya immobilizə olunmuş doksorubisinin mühitə ayrılmasının kinetik modellərdə tədqiqi. Sumqayıt Dövlət Universitetinin Xəbərləri, 2023, Cild 23, No 1, s.30-36.

Tədqiqatlar zamanı sintetik polimerlər əsaslı gellər və həmçinin PVPr-nun orta molekulyar kütləsi 40 kDa olan nümunəsi ilə mis, kobalt və nikel ionları ilə alınmış metal komplekslərinə immobilizə olunmuş tripsinin müxtəlif pH-larda məhlul olaraq ayrılaraq aktivliyi öyrənilmişdir. Statik şəraitdə immobilizə olunan tripsinin polimer gel və metal-gel komplekslərdən pH-3÷11 intervalında məhlul olaraq ayrılmasının tədqiqi göstərir ki, polimerin təbiətindən, tərkibindəki funksional qrupların ionlaşma dərəcəsi və əsaslı olaraq fermentin 24 saat ərzində mühitə ayrılması pH-ın fərqli qiymətlərində baş verir (Şəkil 12). Metal-gel komplekslərdən isə ayrılma tam fərqli mühitdə yüksək ayrılma dərəcəsi ilə xarakterizə olunur. Əgər sintetik polimerlər əsasında alınmış gellərdə ayrılma neytral və ona yaxın mühitlərdə müşahidə olunursa, metal-gel komplekslərdə isə əksinə turş mühitdə ayrılma daha böyük qiymətlə baş verir.



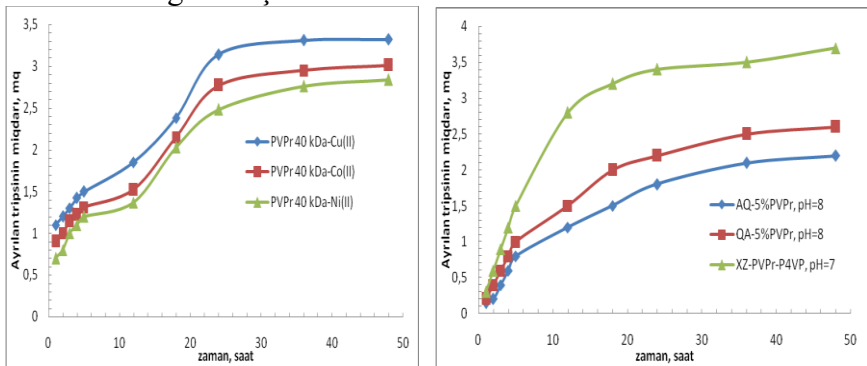
Şəkil 12. Sintetik polimerlər əsaslı və PVPr-nun metal gel

komplekslərindən tripsinin məhlul olaraq ayrılmasının 24 °C (sol) və 36.5°C-də (sağ) mühitin pH-dan asılılığı. ◆-PVPr 10 kDa, ■-PVPr 40 kDa, ●-PAT, +-PAA, ×-PVPr 40 kDa/Co(II), *- PVPr 40 kDa/Ni(II), Δ-PVPr 40 kDa/Cu(II). t=24 saat.

Şəkil 12-dən görünür ki, pH=1-dən başlayaraq PVPr, PAT və PAA əsaslı hidrogel nümunələrinə immobilizə olunmuş tripsinin məhlul olaraq ayrılması cüzi miqdarda baş verir və bu göstərici uyğun olaraq pH=8, pH=6 və pH=7-də maksimum qiymət alır.⁹

⁹ Sh.Z.Tapdıqov, D.B.Taghiyev, N.A.Zeynalov. Study of trypsin release in kinetic models from poly-N-vinylpyrrolidone based pH-sensitive hydrogel // Azerbaijan Chemical Journal, - Baku: - 2025. No1, - p. 75-82.

Mühit pH=9 və ondan sonrakı qiymətlərdə tripsinin məhlula ayrılması kəskin aşağı düşür. Bunu, mühiddə hidrosil ionlarının qatılığı artdıqca hidrogelin şişmə dərəcəsinin tədricən azalmağa başlaması və ferment molekulunun gəlin məsamələrində tutulub saxlanması ilə izah etmək olar. Bundan başqa pH=9-dan yuxarı ferment makromolekulunun dağılması baş verir ki, bu da onun bioloji fəallığının itirilməsi deməkdir. Hidrogedə kollaps əmələgəlmə prosesinin başlanması tripsinin daşıyıcıdan ayrılmasını çətinləşdirir. Müəyyən edilmişdir ki, temperaturun 36-37 °C-yə artırılması bütün gel nümunələrindən tripsinin məhlula ayrılmasının sürətləndirir və bu böyük ayrılma dərəcəsi ilə xarakterizə olunur. Metal-gel komplekslərdə isə pH-ın 5-8 qiymətlərində ayrılmanın müəyyən dərəcədə xətti xarakteri nəzarətli ayrılmanı sübut edir. Aydınır ki, temperaturun artması makromolekulların mütəhərriqliyini və çevikliyini artırır ki, bu yumaq şəklində yaxud burulmuş makromolekulların açılmasına səbəb olur. Nəticədə səth və daxildəki tripsin molekulu sərbəstləşir. Bundan başqa temperaturun artması ferment ilə makromolekullar arasındakı qarşılıqlı təsiri təmin edən kimyəvi rabitə və ya elektrostatik cəzəbməyə təsir edir ki, bu da zəif rabitələrin qırılmasına yaxud nisbətən qüvvətli olanların isə zəifləməsinə gətirib çıxarır.



Şəkil 13. Təbii və sintetik əsaslı hidrogellər və PVPr-nun mis, kobalt və nikel ionları ilə gel komplekslərindən 36.5 °C-də tripsinin məhlula ayrılmasının zamandan asılılığı

Hər bir gel nümunəsi üçün optimal şişmə dərəcəsinə uyğun pH-da 36 °C-də ayrılmanın zamandan asılılığına baxdıqda (Şəkil 13) isə

fermentin 24 saat müddətində əsas hissəsinin ilkin 3 saat müddətində ayrılması baş verir. Əyrilərdən göründüyü kimi bütün gel nümunələrində daşıyıcı maksimum şişmə dərəcəsinə çatdıqdan sonra məhlula ayrılan tripsinin miqdarında stabilləşmə müşahidə olunur. Tərkibdəki fermentin miqdarının bütünlüklə ayrılmamasının səbəbi immobilizə olunan miqdar ilə məhlula ayrılan miqdar arasında tarazlıq prosesinin yaranmasıdır. Sintetik polimerlər əsaslı gel nümunələrində 2 saat, təbii polimerlərdən hazırlanmış gellərdə isə 10 saatdan sonra ayrılan tripsinin miqdarı düz xətti xarakter daşıyır.

Tədqiqatların növbəti mərhələsində sintez edilmiş nanostrukturlaşdırılmış hidrogellərə model dərman maddəsi kimi Dok antibiotikinin sorbsiya üsulu ilə immobilizə olunması, və immobilizədən sonra məhlulda olan qalıq qatılığa əsasən immobilizə dərəcəsi və gəlin antibiotikə görə tutumu riyazi olaraq hesablanmış və nəticələr cədvəl 6-da verilmişdir.

Cədvəl 6

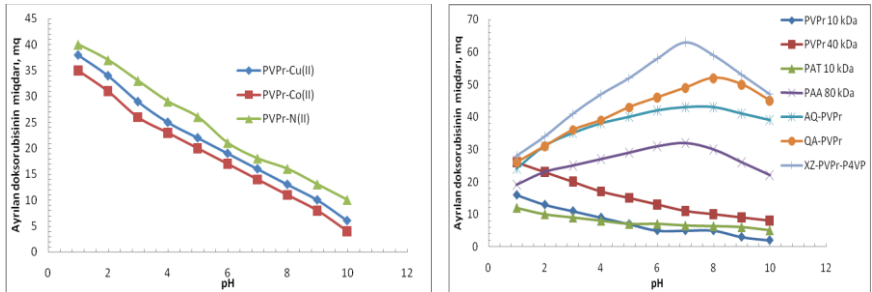
Nanostrukturlaşdırılmış təbii və sintetik polimerlər əsaslı hidrogel və metal-hidrogel komplekslərə doksorubisinin sorbsiya üsulu ilə immobilizə olunmasının qiymətləri, T=20 °C, V=20 ml, m_{gel}=50 mq, kontakt müddəti 24 saat, C_{0doks.}=500 mq/l.

Gel daşıyıcılar	Tarazlıq qatılığı, mq/l	İmmobilizə dərəcəsi, %	Gəlin tutumu, mq/gr
PVPr 10 kDa-10% MBAA	452,4	9,52	19,04
PVPr 40 kDa-10% MBAA	432,5	13,50	27,00
VPr/3% MBAA	418,4	16,32	32,64
PAT 10 kDa-10% MBAA	465,8	6,84	13,68
PAA 80 kDa-10% MBAA	405,6	18,88	37,76
PVPr 40 kDa-Cu(II)	387,5	22,50	45,00
PVPr 40 kDa-Co(II)	392,2	21,56	43,12
PVPr 40 kDa-Ni(II)	390,8	21,84	43,68
AQ-PVPr (5%) 1%MBAA	360,3	27,94	55,88
QA-PVPr (5%) 1% MBAA	372,7	25,46	50,92
XZ-PVPr-P4VP 1% tikici	332,4	33,52	67,04

Model dərman maddəsi kimi Dok-nin istifadəsi onun rəngli

olması ilə əlaqədardır və izlənməsi vizual olaraq daha əlverişlidir. Sintez edilmiş nanostrukturlaşdırılmış hidrogel və hidrogel-metal komplekslərə Dok yüklənmiş və daşıyıcının antibiotikə nəzərən preparat tutumları hesablanmışdır. Göründüyü kimi aşağı molekül kütləli polimerlərdən strukturlaşdırılmış gel digərləri ilə müqayisədə aşağı antibiotik tutumu və immobilizə dərəcəsi ilə xarakterizə olunur. Təbii polimerlər və metal-gel komplekslərdə isə daşıyıcının antibiotikə görə tutumunun artması baş verir. Bundan başqa tripsin ilə müqayisə etdikdə doksorubisinə görə gəlın tutumu dəfələrlə çoxdur. Bunu doksorubisin molekulunun kimyəvi tərkibi və reaksiyaya qabil funksional qrupların fəzada daha aktiv olması ilə izah etmək olar.

Məlumdur ki, dərman preparatlarının polimer matrisalara immobilizə olunmasından sonra əsas tədqiqat obyektı daşıyıcı tərkibindəki antibiotikin maksimum ayrılma miqdarına mühitin pH-nın təsiridir. Bu məqsədlə tərkibində müxtəlif miqdar Dok saxlayan təbii və sintetik əsaslı gel və metal-gel komplekslərdən Dok-nin ayrılmasının mühitin turşuluq dərəcəsindən asılılığı öyrənilmiş və nəticələr aşağıdakı şəkillərdə verilmişdir.

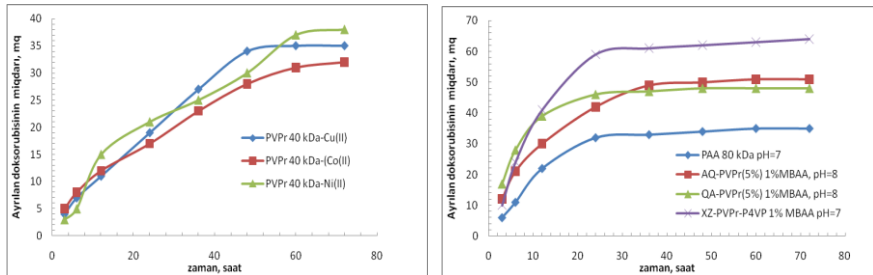


Şəkil 14. Doksorubisinin təbii və sintetik əsaslı gel və metal-gel komplekslərdən ayrılmasının mühitin pH-dan asılılığı, $T=37^{\circ}\text{C}$, $t=24$ saat, $V_{\text{bufer}}=20$ ml, $m_{\text{daş+dok}}=1-1,05$ qr.

Göründüyü kimi tripsinin daşıyıcılardan ayrılması ilə Dok-nin ayrılma xarakterində mühitin pH-dan asılılığında müəyyən fərqlər var. Bu fərqlər özünü sintetik polimerlər əsaslı gellərdə daha qabarıq

göstərir. Metal-gel komplekslərdə ayrılma turş mühitdə daha böyük qiymətlə xarakterizə olunur və neytral pH-larda daşıyıcıdan antibiotikin 50%-i qədəri ayrıla bilir ki, bu da qənaətbəxşdir¹⁰. Bu halda da sübut olunur ki, doksorubisin daşıyıcıya metal ionlarının iştirakında daha çox miqdarda bağlanır və turş mühitdə metal ionlarına xarakterik koordinasiya rəbitəsinin qırılması antibiotikin mühitə daha çox miqdarda ayrılmasını təmin edir.

Tədqiqatlar zamanı orta molekulyar kütləsi 40 kDa olan PVPr, 80 kDa olan PAA, PVPr-nun metal gel kompleksləri, xitozan, arabinoqalaktan və qummiarabik əsaslı gel daşıyıcılardan da doksorubisinin ayrılmasının gəllərin maksimum şişmə dərəcəsi göstərdiyi mühitlərdə kinetikasi öyrənilmişdir. Doksorubisin antibiotikinin bağırsağ mühitində sorulmasını nəzərə alaraq gel nümunələrində ayrılma kinetikasını pH=6-8 aralığında 0-72 saat müddətində tədqiqi aparılmışdır. Nəticələr aşağıdakı şəkillərdə verilmişdir.



Şəkil 15. PVPr əsaslı metal gel kompleks və təbii polimer gəllərdən doksorubininin mühitə ayrılmasının zamandan asılılığı.

Şəkildən görüldüyü kimi metal-gel komplekslərdən antibiotikin ayrılması uzun müddət ərzində proporsional olaraq baş verməklə nəzarətli ayrılmanı təmin edilir. Lakin digər gel nümunələrində isə bu proses 20-25 saat ərzində müşahidə olunur. 25 saatdan sonra isə ayrılma demək olar ki, baş vermir və dinamik tarazlıq uzun müddət davam edir. Təbii ki, bu metal ionlarının iştirakı ilə əlaqəlidir və görünür neytral

¹⁰ Sh.Z. Tapdıqov, D.B. Taghiyev. Apply of kinetic results of doxorubicin release from polyacrylic acid-based hydrogel to Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixon-Crowell equations. SOCAR Proceedings, 2025, No. 1 , p. 130-135.

mühitdə metal ionlarının gəlin tərkibində qalması və kompleksin davamlılığı bu prosesə birbaşa təsir edir.

VI Fəsildə poli-N-vinilpirrolidon və poliakril turşusu əsaslı hidrogeldən doksorubisinin ayrılmasının kinetik tədqiqi, xitozanın calaq poli-4-vinilpiridin-so-poli-N-vinilpirrolidon əsaslı hidrogelinin tədqiqi, və doksorubisinin immobilizasiyasının öyrənilməsi, xitozanın poli-N-vinilpirrolidon və poli-4-vinilpiridin ilə radikal calaq sopolimeri əsaslı pH-a həssas hidrogelinə tripsinin elektrostatik və hidrogen rabitəli immobilizasiyasının tədqiqi verilmişdir.

Əldə olunmuş hidrogellər üçün tripsinin adsorbsiya tutumu pH-ın 3-9 qiymətlərində öyrənilmişdir. Fe_3O_4 nanohissəcikləri olmadığı gel neytral mühitdə daha yüksək protein tutumu nümayiş etdirir ($40-45 \text{ mq} \times \text{qr}^{-1}$). Maqnetit hissəciklər aktiv mərkəzləri tutduğundan tripsinin eyni mühitdə adsorbsiya miqdarı 2 dəfəyə qədər azalır. $\text{pH} \leq 7$ -də aktiv mərkəzlərin protonlaşması protein tutumunun az olmasına səbəb olur. Tikilmiş PVPr-so-P4VP üçün 75 mq miqdarda, PVPr-so-P4VP/ Fe_3O_4 maqnetit geli üçün isə 100 mq adsorbent üçün sorbsiya dərəcəsi uyğun olaraq 78-80% və 91-93% təşkil etmişdir. Aydınır ki, hidrogellərin miqdarının artması aktiv mərkəzlərin sayını artırır lakin adsorbsiya tarazlığı həmin miqdarlarda baş verdiyindən optimal doza kimi 75 və 100 mq qəbul edilmişdir.

Tripsinin adsorbsiya prosesinə temperaturun və kontakt müddətinin təsiri öyrənilmiş və temperaturun 45°C -yə qədər artması hər iki hidrogel üçün tripsinin adsorbsiya dərəcəsini 80-91%-ə qədər artırır. Bu temperaturun artması ilə makromolekulun və aktiv mərkəzlərin məhlulda çevikliyinin artması ilə əlaqədardır. Eksperimentlərdən müəyyən olunmuşdur ki, tripsinin adsorbsiyası ilkin 50-60 dəq. ərzində sürətli baş verir, 70-80 dəq.-yə tarazlıq qiymətinə çatır. Maqnetit PVPr-so-P4VP/ Fe_3O_4 hidrogeli ilə adsorbsiya tarazlıq halına daha tez çatır (60 dəq.). Tikilmiş PVPr-so-P4VP geli ilə tarazlıq 80 dəq.-yə yaranır. Maqnetit nanohissəciklər ilə adsorbsiya tarazlığının sürətli yaranmasını Fe_3O_4 nanohissəciklərinin protein ilə elektrostatik təsirə daxil olması və məhlulda tripsinin ilkin qatılığının nisbətən çox olması ilə əlaqələndirmək olar.

Tripsinin həm tikilmiş PVPr-so-P4VP, həm də PVPr-so-P4VP/ Fe_3O_4 maqnetit geli ilə adsorbsiya nəticələri Lənqümür və

Freyndlix sorbsiya izotermələri, Temkin izotermələrində təhlil edilmişdir. Asılılıqlar mövcud proqramda işlənmiş və müəyyən edilmiş sabitlər cədvəl 7-də verilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, PVPr-so-P4VP sopolimerinin tikilməsindən alınan gel ilə tripsinin sorbsiyası Freyndlix və Lənqümür, qismən də D-R izoterm modellərinə daha yaxşı oturur ($R^2 \geq 0.98$). Tikilmiş PVPr-so-P4VP/ Fe_3O_4 əsaslı hidrogel ilə tripsinin adsorbsiyası isə yalnız Lənqümür ($R^2=0.9961$) və Freyndlix izoterm modellərinə uyğun gəlir ($R^2 \geq 0.9893$).

Cədvəl 7.

Tripsinin tikilmiş PVPr-so-P4VP, həm də PVPr-so-P4VP/ Fe_3O_4 maqnetit geli ilə 25 °C-də adsorbsiyasının müxtəlif izoterm modelləri üçün parametrləri.

İzoterm modelləri	Parametrlər	Tikilmiş PVPr-so-P4VP	Tikilmiş PVPr-so-P4VP/Fe_3O_4
Lənqümür	$K_L, L \times qr^{-1}$	1.218	5.880
	$q_{max}, mq \times qr^{-1}$	205.76	145.34
	R^2	0.9832	0.9961
Freyndlix	K_F	101.73	178.46
	$n (1/n)$	1.65 (0.606)	1.57 (0.636)
	R^2	0.9839	0.9893
Temkin	$B_T, J \times mol^{-1}$	27.38	30.92
	$K_T, L \times mq^{-1}$	48.12	96.69
	R^2	0.9249	0.8674
Dubinin-Raduşkeviç (D-R)	$q_m, mq \times qr^{-1}$	133.46	142.67
	$\beta \times 10^{-7}$	0.559	0.264
	$E, kC \times mol^{-1}$	2.988	1.376
	R^2	0.9815	0.8797

Lənqümür izoterminə görə tripsinin hər iki gel nümunəsində adsorbsiyası hidrogelin bütün səthinin protein ilə bağlanma tipi energetik cəhətdən ekvivalentdir. Təqdim etdiyimiz sistemdə hər iki gel nümunəsi üçün K_L birdən böyükdür və uyğun olaraq 1.218 və 5.880 təşkil edir. Hər iki hidrogel üçün $1/n$ birdən kiçik (0.6-0.63) olduğuna görə tripsinin adsorbsiyasının əlverişli olduğunu qəbul etmək olar. Temkin izoterminə görə əgər B_T müsbət qiymət alarsa adsorbsiya

prosesi endotermikdir və həmçinin $R^2 > 0.99$ olarsa bu sorbat ilə sorbent arasında güclü qarşılıqlı təsiri göstərir. Öyrəndiyimiz PVPr-so-P4VP və PVPr-so-P4VP/Fe₃O₄ hidrogelləri üçün B_T-nin uyğun olaraq müsbət 27.38 və 30.92 $J \times mol^{-1}$ qiymətləri əldə olunmuşdur ki, bu da tripsin ilə gellər arasında elektrostatik qüvvələrin olduğunu sübut edir.

D-R izoterm modelindən əldə edilən sərbəst enerjinin qiyməti $8 kC \times mol^{-1}$ -dan kiçik olarsa bu prosesdə Van der Waals qüvvələrinin olduğunu sübut edir. Hər iki hidrogel nümunəsində sərbəst enerjinin 1-3 $kC \times mol^{-1}$ aralığında qiymət alması polimer əsaslı hidrogel sistemləri ilə proteinlərə xarakterik olan kimyəvi bağlanmanı göstərir. Belə bağlanma tipi zəif əlaqə olsada, stabil qarşılıqlı təsir kimi elektrostatik yük cəzəbməsi və Van der Waals qüvvələrini (dispers-dispers, London-dispers qüvvələri) özündə ehtiva edir. Müxtəlif temperaturlarda aparılan adsorbsiya izotermi tədqiqatları göstərdi ki, tripsininin adsorbsiyası nisbətən yüksək temperaturlarda effektiv olub, prosesin endotermik xarakterini əks etdirir (Cədvəl 8).

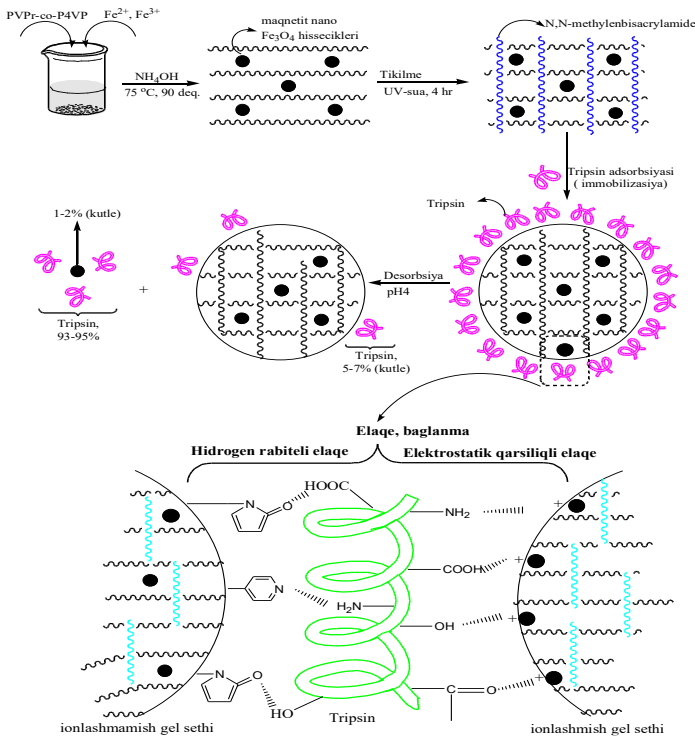
Cədvəl 8.

Tiklimiş PVPr-so-P4VP və PVPr-so-P4VP/Fe₃O₄ əsaslı maqnetit hidrogeli ilə tripsin adsorbsiyasının termodinamik parametrləri

Termodinamik parametrlər	Temperatur, K / °C					
	298 / 25		308 / 35		318 / 45	
	PVPr-so-P4VP	PVPr-so-P4VP/Fe ₃ O ₄	PVPr-so-P4VP	PVPr-so-P4VP/Fe ₃ O ₄	PVPr-so-P4VP	PVPr-so-P4VP/Fe ₃ O ₄
$\Delta G^\circ, kJ \times mol^{-1}$	-13.145	-14.263	-14.05	-15.569	-14.81	-16.584
K_d	201.48	316.36	241.4	437.01	270.88	530.08
$\Delta H^\circ, kJ \times mol^{-1}$	11.684	20.381				
$\Delta S^\circ, J \times mol^{-1} K^{-1}$	83.39	116.41				
$T\Delta S^\circ, kJ \times mol^{-1}$	24.85	34.69	25.68	35.85	26.52	37.02
R^2	0.9976	0.9981				

Göründüyü kimi ΔG° -in qiyməti hər iki hidrogel üçün bütün temperaturlarda mənfi qiymət alır. ΔG° -nin mənfi qiyməti tripsinin hidrogel nümunələri ilə adsorbsiyasının mümkünliyünü və spontan olduğunu göstərir. Temperaturun 45 °C-yə qədər artması tiklimiş PVPr-so-P4VP əsaslı gel ilə adsorbsiyada ΔG° -nin qiymətində kəskin fərq

müşahidə olunmur. Maqnetit hidrogel nümunəsində 35 °C-də ΔG° - 14.263 kJ×mol⁻¹ olduğu halda 45 °C-də -16.584 kJ×mol⁻¹ təşkil edir¹¹ ki, bu da temperaturun artması ilə ΔG° -nin qiymətinin artması tripsinin adsorbsiyasının gətdikcə çətinləşdiyini sübut edir. Spektroskopiya və izoterm nəticələrinə əsasən polimerdəki aktiv mərkəzlərin müəyyən qismi ionlaşmır və mənfi yüklü elektron sıxlığına malik olurlar ki, belə hissələr tripsin molekulu ilə Van der Vaals və cüzi də olsa hidrogen rabitəsinə daxil ola bilir (Şəkil 16).

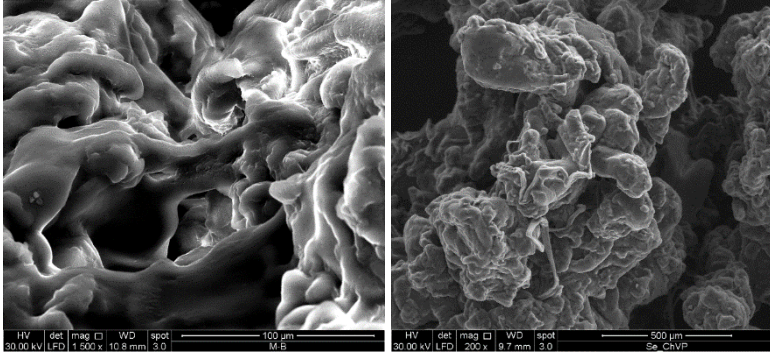


Şəkil 16. PVP-co-P4VP/Fe₃O₄ maqnetit hidrogelinin sintezinin və tripsin molekulu ilə hidrogelin və maqnetit nanohissəciklərin aktiv mərkəzlərdə qarşılıqlı təsirinə sxematik təsviri

¹¹ Sh.Z.Tapdıqov, L.Ambrasio, D.B.Taghiyev, M.G.Rauci, N.A.Zeynalov. Adsorption of trypsin onto pH sensitive poly-N-vinylpyrrolidone-co-poly-4-vinylpyridine and its magnetic based hydrogel: Sorption isotherms and thermodynamic parameters. Sensors and Actuators: A Physical, 2023, Vol.356 p.114371.

Belə qarşılıqlı təsir maqnetit nanohissəciyi olmayan gel nümunəsində daha çoxluq təşkil edir¹².

Tədqiqatlar zamanı sintez edilmiş əsas məhsulun ilkin forması olan calaq sopolimer məhsulun və tripsin immobilizə olunduqdan sonra səthin müxtəlif pozisiyada SEM ilə tədqiqi aparılmışdır (Şəkil 17).



Şəkil 17. PVPPr-so-P4VP calaq sopolimeri əsaslı gəlin və tripsin immobilizə olunduqdan sonrakı nümunənin SEM mikrogörüntüləri

Müəyyən olunmuşdur ki, tripsin immobilizə olunduqdan sonra gəlin səth strukturu əvvəlki hal ilə müqayisədə daha hamar olmuşdur. Səthin hamarlığının demək olar ki, bütünlükə əhatə olunması immobilizasiyanın gəlin səthində daha çox lokallaşdığını sübut edir. Nəzərə alsaq ki, tripsin zülal molekuludur, molekul ölçüləri sadə kiçik üzvi maddə molekulu ilə müqayisədə böyükdür və bu ona əsas verir ki, immobilizə prosesi gəlin səthi boyu örtük kimi əhatə etməklə baş verir.

Məlumdur ki, istər dərman maddələrinin, istərsə də metal ionlarının selektiv sorbsiyası, daha çox preparat tutumuna malik sorbentin yaxud hidrogelin əldə olunması məqsədi ilə yaddaşa köklənmiş hidrogel sistemlərinin tədqiqi xüsusi ilə seçilir. Belə tədqiqatlara AMEA-nın mərhum akademiki Ayaz Əfəndiyevin işlərində rast gəlmək mümkündür. Akademikin əsərlərində tullantı sularından Cu(II), Co(II) və Ni(II) kationlarının selektiv ayrılması üçün hər bir

¹² Shamo Tapdıgov, Dilgam Taghiyev. Sorption isotherms for trypsin by pH-sensitive poly(N-vinylpyrrolidone-co-4-vinylpyridine) and its magnetite-based hydrogel. BİLTEK-X, X Uluslararası Bilimsel Araştırmalar ve Güncel Gelişmeler Kongresi, 2025, Istanbul, Turkey, p.233.

metal kationuna seçici olan kvaternizə olunmuş poli-4-vinilpiridin əsaslı şişə bilən sorbentlər hazırlanmışdır. Göstərmişdir ki, ilkin olaraq metal kationlarının polimer və ya onun monomeri ilə homogen komplekslərini aldıqdan sonra makromolekulun tikilərək hidrogel formasına strukturlaşdırılması onu yaddaşa köklənmiş edir. Metal-hidrogel komplekslərdən metal ionlarının turşu işlənməsi ilə desorbsiyası onların strukturunda hər bir metal kationu üçün onların ion radiuslarına xarakterik məsələlər yaradır və bu məsələlər artıq boş qalmış olur. Beləliklə hansı metal ionuna görə köklənmiş hidrogel həmin metal kationunu sonradan məhluldan daha selektiv və sürətli sorbsiya edir. Bu kimi yaddaşa köklənmiş polimer hidrogel sistemlərin yaradılması kiçik molekullu dərman maddələrinin, eləcə də fermentlərin immobilizə olunmasında da istifadə olunmuş və effektiv nəticələrə səbəb olmuşdur¹³.

Sintez olunmuş nanostrukturlaşdırılmış hidrogellərə tripsin fermenti və Dok antibiotikinin immobilizə olunması yaddaşa köklənmiş hidrogel nümunələrində tədqiq olunmuşdur. Göstərilmişdir ki, tripsin fermenti ilə yaddaşa malik nanostrukturlaşdırılmış hidrogel sistemlərinin hazırlanması özünü doğrulda bilmir. Belə ki, polimer-tripsin homogen komplekslərinin MBAA ilə istər ultrabənövşəyi şüalar, istərsə də 110-120 °C-də termiki tikilməsi müddətində fermentin bütünlüklə stabil qalması mümkün olmur. Molekulu hidroliz olunaraq dağılan, və struktur dəyişikliyə uğrayan tripsinin molekulyar ölçülərinə xas məsələlər yaratmaq mümkün olmur. Əmələ gələn gelin tripsin ilə yenidən immobilizə edilməsi zamanı yüklənmə miqdarı fərqlənir. Nəticələr demək olar ki, 2-3% fərq yaratdığından rəqəmlər və onların ətraflı araşdırılmasına ehtiyac olmamışdır.

Doksorubisin ilə aparılan tədqiqatlar isə yaddaşa malik effekti yaratdığından polimerlər ilə suda həll olan biokomplekslərin daha sonra tikici reagent ilə işlənilməsi nəticəsində antibiotik gelin daxili quruluşunda ilkin kimyəvi strukturunu saxlamış olur. Həmin nanostrukturlaşdırılmış hidrogellərin yenidən xlorid turşusu məhlulu, destillə suyu ilə yuyub qurutduqdan sonra doksorubisin antibiotikinin

¹³ Sh.Z.Tapdıqov, E.F.Nasiyyati, D.T.Babayeva Immobilization of doxorubicin in with shape-memory natural and synthetic based hydrogel and metalgel complexes. Proc. Azerbaijan High Technical Educ.Inst. 2023, Vol. 24, p.83-91.

immobilizasiyası aparılmışdır. Sonda hər bir nanostrukturlaşdırılmış hidrogel nümunəsi üçün antibiotikə görə immobilizə dərəcəsi və hidrogelin preparat tutumu hesablanmışdır (cədvəl 9).

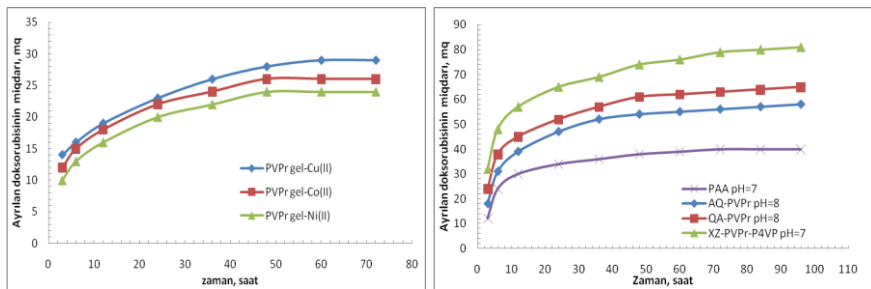
Cədvəl 9.

Yaddaşa köklənmiş təbii və sintetik polimer əsaslı gellərə doksorubisinin immobilizə olunması

Hidrogel	Yaddaşa köklənmiş							Yaddaşa köklən-məmiş	
	Tarazlıq qatılığı, mq/l. pH=7-8	İmmobilizə dərəcəsi, İD, %			Gelin antibiotik tutumu, GAT, mq/qr			pH=7-8 mühitində	
		pH 7-8	0.9% NaCl	0.1% ql-za	pH 7-8	0.9% NaCl	0.1% ql-za	İD, %	GAT, mq/q r
PVPr 10 kDa	446.2	10.7	8.24	9.3	21.5	16.4	18.6	9.52	19.04
PVPr 40 kDa	417.6	16.4	9.63	10.7	32.9	19.2	21.4	13.5	27.00
VPr / 3% t	402.2	19.5	11.4	13.5	39.1	22.9	27.0	12.4	24.94
PAT 10 kDa	457.3	8.5	6.12	7.2	17.0	12.2	14.5	6.84	13.68
PAA 80 kDa	376.7	24.6	18.6	20.1	49.3	37.2	40.2	18.8	37.76
PVPr - Cu ²⁺	404.1	19.1	10.4	13.3	38.3	20.8	26.7	22.5	45.00
PVPr - Co ²⁺	407.4	18.5	10.7	12.8	37.0	21.5	25.6	21.5	43.12
PVPr - Ni ²⁺	411.3	17.7	11.5	13.0	35.4	23.0	26.0	21.8	43.68
AQ-PVPr1%	302.2	39.5	28.6	31.3	79.1	57.2	62.6	27.9	55.88
QA-PVPr1%	310.8	37.8	26.4	29.1	75.6	52.8	58.2	25.4	50.92
Xz-PVPrP4VP1 %	256.3	48.7	32.0	35.5	97.4	64.1	71.0	33.5	67.04

Cədvəldən göründüyü kimi hazırlanmış yaddaşa malik nanostrukturlaşdırılmış hidrogel nümunələrinin daxilində əvvəlcədən doksorubisin antibiotiki molekuluna uyğun gələn məsamə formalaşdırdıqda, həmin hidrogel nümunəsi preparata qarşı selektivliyi artaraq, daha çox miqdarda sorbsiya imkanlarına malik olur. Belə ki, xitozan əsaslı hidrogel yaddaşa köklənməmişdən öncə

doksorubisin antibiotikini 33.5% absorbsiya etdiyi və 67 mq/qr preparat tutumuna malik olduğu halda, yaddaşa kökləndikdən sonra immobilizə dərəcəsi 49%-ə, gelin antibiotikə görə preparat tutumu isə 97 mq/qr-a qədər artır. Nəticələrdən eyni zamanda müəyyən olunmuşdur ki, metal ionlarının iştirakı ilə yaddaşa malik sistem yaratdıqda metal-gel komplekslərinin antibiotikə görə immobilizə dərəcəsi və tutumu əksinə olaraq azalır. Belə ki, yaddaşa köklənmiş halda mis ionları gel-kompleks 45 mq/qr tutuma və 22.5 % immobilizə dərəcəsinə malik olduğu halda yaddaşa köklənmə zamanı isə uyğun olaraq 38.3 mq/qr və 19.1%-ə təşkil edir. Antibiotikin mühitə ayrılmasının kinetik nəticələrinə görə metal-gel kompleksin səthinə immobilizə olunan antibiotikin mühitə ayrılması qısa vaxt ərzində daha böyük miqdarlarla baş verir (Şəkil 18).

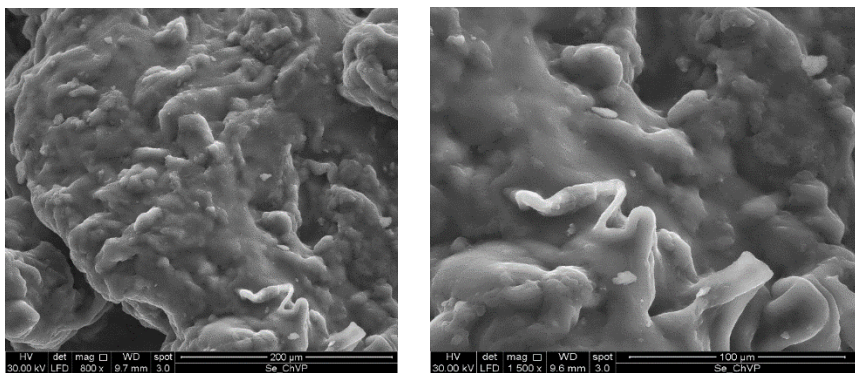


Şəkil 18. Yaddaşa köklənmiş PVPr-nun metal və digər təbii polmer gellərindən doksorubisinin mühitə ayrılmasının zamandan asılılığı

Həm metal ionlarının iştirakı, həm də digər polimerlər ilə formalaşdırılan yaddaşa köklənmiş daşıyıcılardan doksorubisinin ayrılması əvvəlki haldan fərqli mexanizmlə və daha nəzarətli tərzdə baş verir. Belə ki, müəyyən olunmuşdur ki, yaddaşa köklənmiş metal-gel kompleksdən immobilizə olunan antibiotikin ilkin 3-5 saat ərzində Cu(II) ionu olan sistemdə 36%-i, digər polimer gellərdən isə məs. xitozan əsaslı gəldən isə 31%-i mühitə ayrılır. Halbuki köklənməmiş gel nümunələrində bu ayrılma uyğun olaraq 8.9 və 15% təşkil etmişdir. Həmçinin yaddaşa köklənmiş nanostrukturlaşdırılmış hidrogel nümunələrindən doksorubisin antibiotikin ayrılması növbəti müddətdə tədricən və uzun zaman müddətində baş verir.

Ayrılmanın zamandan asılılıq əyrisinə nəzər salsaq görürük ki, 12 saatdan sonra antibiotikin ayrılması düzxətli xarakter almağa başlayır və ayrılma stabil qiymət almışdır¹⁴. Bu isə əldə olunmuş yaddaşa köklənmiş təbii və sintetik əsaslı nanostrukturlaşdırılmış hidrogellərdən dərman maddələrinin, xüsusən də antibiotiklərin ünvanlı – hədəf orqanlara çatdırılması və uzun müddətli təsir göstərə bilməsi nöqtəyi-nəzərdən əlverişlidir.

Əldə olunmuş yaddaşa köklənmiş nümunələrin hamısının da mümkün olmasa bəzilərinin səth morfolojiyası SEM ilə tədqiq olunmuşdur.



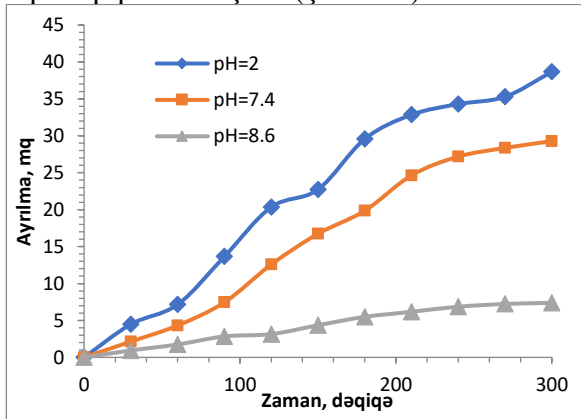
Şəkil 19. Yaddaşa köklənmiş PVPr-mis kompleksinə tripsinin immobilizə olunmasından sonrakı SEM mikrotəsvirləri

Əldə olunan məhsulların SEM görüntüləri nümunədə səthdə həm zülalın immobilizasiya olunmasını nəticəsi olan hamarlılıq, həm də mis ionları üçün xarakterik olan daha kiçik ölçülü strukturların olduğunu görə bilərik. Nümunənin 1500 dəfə yaxınlaşma ilə səthinə baxdıqda duzlara xarakterik kristallığın olması aydın görünür. Səthin morfoloji analiz nəticələri onu göstərir ki, PVPr-nun metal gel komplekslərinə tripsinin immobilizasiyasından sonra məhsul ilkin gələ xarakterik olan səth strukturunu cüzi dəyişməklə əsas

¹⁴ Sh.Z.Tapdiqov, D.B.Taghiyev, N.A.Zeynalov. Immobilization and release kinetic of doxorubicine from the shape-memory poly-N-vinylpyrrolidone based metal-gel complexes. XII Международной научно-практической конференции WORLD OF SCIENCE, 2025, Москва, p.23-24.

morfoloqiyasını saxlayır ki, bu da belə törəmələrdən bəzi antibiotik və proteinlərin daşınması və nəzarətli ayrılmasında daşıyıcı matrisa kimi istifadəsinə əsas verir.

Kimyəvi tərkib, fiziki xassələri və təsir forması eləcə də tətbiq sahəsini nəzərə alaraq növbəti tədqiqatda mPEQ-Ala-Asp tərkibli temperatura həssas gələ xərcəng əleyhinə geniş istifadə olunan doksorubisin antibiotikinin kiçik miqdarının yüklənməsi və müəyyən şəraitdə ayrılması tədqiq edilmişdir. İlkin gel-dərman kompleksinin əldə olunmasından sonra nümunələr 30 °C-də 48 saat müddətində qurudulmaqla sabit kütləyə gətirilmiş və sonra 10 ml-lik müxtəlif pH məhlullarında (pH=2; 7.4 və 8.6) 37 C-də saxlamaqla 0-300 dəqiqə intervallarında tərkibindəki doksorubisinin ayrılması kinetik olaraq tədqiq olunmuşdur (Şəkil 20).



Şəkil 20. mPEQ-Ala-Asp gelindən turş, neytral və qələvi mühitlərdə doksorubisinin ayrılmasının zamandan asılılığı, T=37 °C, V=10 ml.

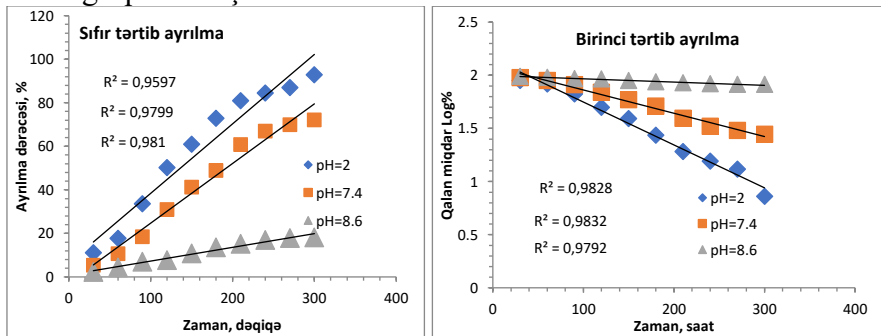
Turş mühitdə ayrılma müəyyən zaman anında sabit qiymətlə, ardınca isə düz xətlə ayrılma ilə baş verir. Bu tip ayrılma dərman maddəsi ilə birlikdə deqradasiyalı ayrılma formalarına uyğun gəlir. Əgər dərmanın matrisadan ayrılması zamanla düz xətlə asılılıq verirsə bu diffuziyalı bərabər (stabil) ayrılmanı xarakterizə edir. Əgər ayrılma ilk anda sıçrayışlı daha sonra isə artma və stabil qiymətlərlə səciyələnsə bu matrisanın deqradasiyalı dağılması ilə əlaqədar olan buraxılmadır. Sonuncu qrafikdə isə

ayrılan polimer sistemin şişmə dərəcəsi ilə həmahəng olub daha çox nəzarətli ayrılmaya xarakterikdir¹⁵. Neytral mühitdə Dok-nin ayrılması nisbətən nəzarətli ayrılmanı, qələvi mühitdə isə diffuziyalı ayrılma mexanizminə daha çox xarakterikdir.

Müxtəlif mühitlərdə baş verən ayrılmanın kinetik nəticələri fərqli riyazi tənliklərə tətbiq edilmiş və zamandan asılılıq qurmaqla sıfır və birinci tərtib, Hiquçi, Hikson-Krovell və Korsmeyer-Peppas modellərinə uyğunluq yoxlanılmışdır. İlkin olaraq nəticələr sıfır tərtib ayrılma kinetik modelinə tətbiq edilmiş və ayrılma sabitləri hesablanmışdır (Şəkil 21). Bu modelə uyğun ayrılmada dərmanın daşıyıcıdan ayrılması sərbəst baş verir və dərmanın mühitdəki qatılığından asılı deyildir. Onun sadə forması aşağıdakı tənliklə ifadə olunur:

$$Q = Q_0 + K_0t$$

Burada Q ayrılan yaxud həll olan dərmanın miqdarıdır. Q_0 – mühitdəki dərmanın ilkin miqdarıdır, adətən sıfıra bərabər olur. K_0 isə sıfır tərtib ayrılmanın kinetik sabitidir. Modelin tətbiqi zamanı ayrılan dərman miqdarının %-lə yaxud mq-la ifadəsinin zamandan asılılığı qurulmuşdur.



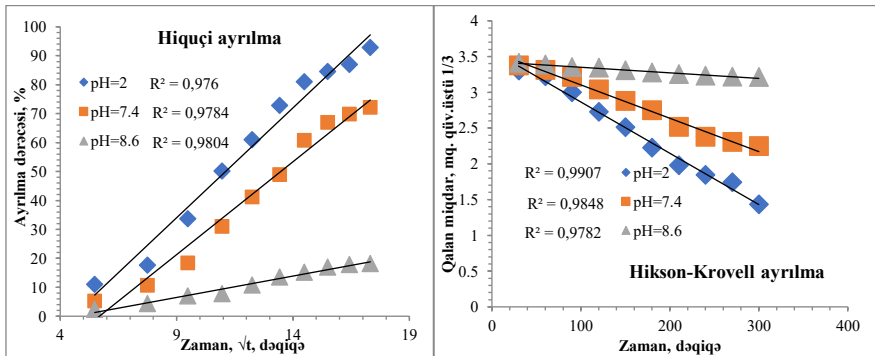
Şəkil 21. mPEQ-Ala-Asp gelindən müxtəlif mühitlərdə doksorubisinin ayrılmasının sıfır və birinci tərtib kinetik asılılığı, T=37 °C, V=10 ml.

¹⁵ Sh. Z. Tapdıqov, D.B. Taghiyev. Immobilization and *in vitro* kinetic controlled release study of doxorubicin from temperature-sensitive mPeg-Ala-Asp polypeptide hydrogel. SOCAR Proceedings, 2024, Special Issue No. 1, p. 001-008.

Şəkildən görüldüyü kimi bütün mühitlərdə xəttin regressiya əmsalları vahidə yaxındır və ayrılma sabitləri pH 2; 7.4 və 8.6 üçün uyğun olaraq 0.319; 0.274 və 0.063 təşkil edir. Nəticələrə əsasən R^2 -nin (0.981) və K_0 -ın qiyməti onu deməyə əsas verir ki, mPEQ-Ala-Asp gelinə immobilizə olunmuş Dok pH=8.6-da daha çox nəzarətli və stabil ayrılmanı təmin etməklə həmin mühit və temperatur şəraitində təbiiqlə əlverişlidir.

Nəticələr həmçinin I tərtib kinetik ayrılma modelində də yoxlanılmış və ayrılmanın sürət sabitləri hesablanmışdır. Birinci tərtib kinetik tənlik dərman maddəsinin ayrılma dərəcəsinin qatılıqdan asılılığını ifadə edir. Asılılıq bərk səthin yanındakı statik maye təbəqəsi ilə kütləvi maye arasında qatılıq qradiyentini I tərtib asılılığını proqnozlaşdırır. Asılılıq qrafiki matrisa tərkibində qalan dərman maddəsinin miqdarının $\text{Log}\%$ -nin zamandan asılılığına görə tərtib edilir (Şəkil 21). Görüldüyü kimi R^2 -nin qiymətləri sıfır tərtibdən fərqli olaraq turş və neytral mühitlərdə vahidə daha çox yaxındır və bu tip ayrılma pH 2 və 7.4-də özünü doğruldu. Bu tip kinetik modelə görə suda həll olan dərman maddələri matrisanın məsələlərindən ayrılmasını ehtiva edir.

Sadələşdirilmiş Hiquçi modeli dərman maddələrinin həll olmayan matrisalardan ayrılmasını Fikian diffuziya tənliyi əsasında zamanın kök altı qiymətindən asılılığını ifadə edir (Şəkil 22).



Şəkil 22. mPEQ-Ala-Asp gelindən doksorubisinin ayrılmasının müxtəlif mühitlərdə Hiquçi və Hikson-Krovell kinetik asılılığı, $T=37\text{ }^{\circ}\text{C}$, $V=10\text{ ml}$.

Müəyyən olunmuşdur ki, qələvi mühitdə regressiya əmsalı nisbətən vahidə yaxın olub qeyd olunan mühitdə bu modelə daha çox uyğun gəlir. pH 2; 7.4 və 8.6 üçün uyğun olaraq 7.592; 6.418 və 1.479 təşkil edir. Regressiya əmsalının yüksək, K -nin kiçik qiyməti ilə xarakterizə olunan ayrılma transdermal yapışan yaxud ağızdan qəbul edilən dərman formalarının çatdırılması sistemlərində tətbiq edilə bilər.

Hikson-Krovell kub kök qanunu ayrılmanı hissəcik və ya həblərin səth sahəsi yaxud diametrində dəyişiklik baş verən sistemlərdə təsvir edir. Batma şərtlərini tətbiq etsək kub kök qanunu aşağıdakı kimi yazıla bilər:

$$Q_t^{\frac{1}{3}} = Q_0^{\frac{1}{3}} - K_{HC}t$$

Q_t – t anında qalan dərman maddəsinin miqdarı, mq.

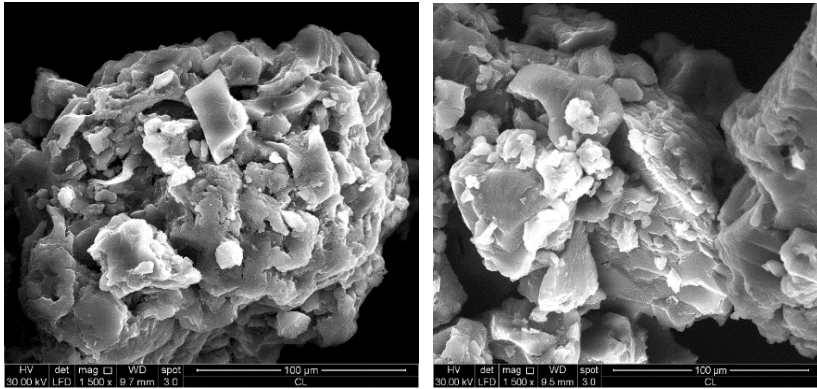
Q_0 – $t=0$ anında bərk hissənin ilkin kütləsi, mq. K_{HC} isə həll olma (ayrılma) dərəcəsi sabiti olub, səth-həcm inkorporosiyasını göstərir. Göstərilən şərtlər daxilində mPEQ-Ala-Asp gelindən Dok-nin ayrılmasının asılılıq qrafiki şəkil 22-də olduğu kimidir. Bu modelə görə ayrılma dərəcəsi diffuziya ilə deyil, dərman maddəsinin həll olma sürəti ilə məhdudlaşdığını ehtimal etmək olar. Göründüyü kimi mPEQ-Ala-Asp gelindən Dok-nin ayrılmasının kinetik nəticələri daha çox turş və neytral mühitlərdə Hikson-Krovell kinetik modelinə uyğun gəlir. Belə ki, gelin turş mühitdə eroziya olunmaqla matrisa ilə birlikdə dərman maddəsinin də ayrılması baş verir.

Ritqer-Peppas, Korsmeyer və Peppas dərman maddələrinin şişə bilən, eləcə də şişə bilməyən gəllərdən həm Fikian, həm də qeyri-Fikian ayrılmasını təhlil edən empirik tənlik hazırlamışdılar:

$$\frac{M_t}{M_\alpha} = Kt^n$$

Burada M_t/M_α t anında ayrılan dərman fraksiyasıdır. K ayrılma sabitidir hansı ki, daşınma sisteminin quruluşu və geometrik xarakteristikasını əks etdirir. n dərmanın polimer ilə daşınması mexanizminin göstəricisi olan ayrılma eksponentidir. Nəticələrin bu

modelə uyğunluğunu yoxlamaq üçün müxtəlif mühitlərdə ayrılan dərman miqdarının Log%-nin zamanın loqarifmik qiymətindən asılılıq sahəsinə tətbiq edilmişdir. Nəticələr bütün mühitlərdə düz xəttilik verir, neytral və qələvi mühitdə R^2 -nin qiymətləri vahidə daha çox yaxındır. Ritqer-Peppas modelinə görə silindir formalı şişə bilməyən matrislərdən ayrılma qeyri-Fikian mexanizmlə $0.45 < n < 0.89$ təşkil edir. Müəyyən olunmuşdur ki, mPEQ-Ala-Asp gelindən Dok-nin ayrılması bu matrisada son qruplardakı zülali hissələrin açılması yaxud qopması ilə baş verir. Burdan isə belə nəticəyə gəlmək olar ki, qələvi mühitdə ayrılmasını aparmaqla Dok immobilizə olunmuş mPEQ-Ala-Asp gelindən silindir, kürə yaxud pilyonka tip dərman formalarının hazırlanmasında istifadə etmək olar. Dok-nin mPEQ-Ala-Asp əsaslı gələ immobilizasiyasından sonra nümunənin səth morfoloqiyası kristal maddə olan Dok-nin səthdə aydın yüklədiyinin sübut edir (Şəkil 23).



Şəkil 23. Doksorubisin immobilizə olunmuş mPEQ-Ala-Asp nümunəsinin SEM mikrogörüntüsü

Dərman preparatlarının immobilizə olunmasından sonra əsas parametrlər hidrogeldən onun ayrılması mexanizmidir, belə ki, bu orqanizmdə dərmanın nəzarətli və uzunmüddətli ayrılmasını təmin edir. Bu nöqtəyi-nəzərdən tədqiqat işində orta molekulyar kütləsi 40 kDa olan PVPr-nun tikilməsindən alınan hidrogələ immobilizə olunmuş Dok və tripsinin pH 2.2 və 7.4-də daşıyıcıdan ayrılmasının kinetik tədqiqatları da aparılmışdır (Cədvəl 10).

Cədvəl 10.

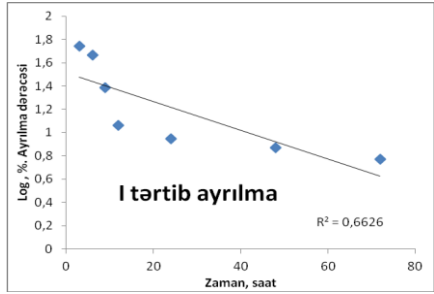
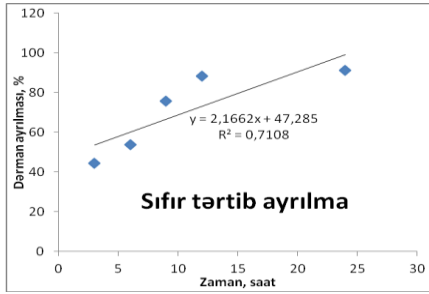
Doksorubisin və tripsinin PVPr (10 kDa, 10% MBAA) əsaslı hidrogeldən ayrılmasının fərqli modellərdən istifadə etməklə kinetik təfsiri.

<i>Ayrılma mühiti</i>		Sıfır tərtib [R ²], k ₀ (dəq ⁻¹)	Birinci tərtib [R ²], k ₁ (dəq ⁻¹)	Hıçuçı [R ²], k _H (dəq ^{-1/2})	Korsmeyer- Peppas [R ²], k _{KP} (dəq ⁻ⁿ)	Hikson- Krovell [R ²], k _{HK} (dəq ^{-1/3})
Doksorubisin	pH=2.2	0.9658	0.9824	0.9946	0.9958	0.9943
	Desti.suyu	0.9724	0.9946	0.9956	0.9932	0.9983
	pH=7.4	0.9817	0.9712	0.9972	0.9947	0.9981
Tripsin	pH=2.2	0.9631	0.9642	0.9831	0.9605	0.9747
	Desti. suyu	0.9587	0.9705	0.9823	0.9647	0.9837
	pH=7.4	0.9613	0.9671	0.9856	0.9586	0.9816

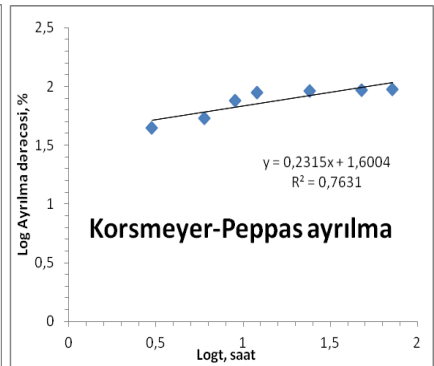
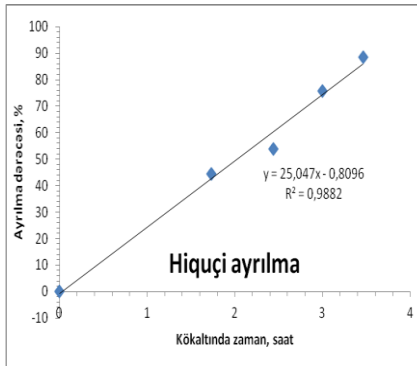
Əldə olunan kinetik nəticələrə görə PVPr-nun 10% (kütlə) MBAA ilə tikilmiş hidrogelindən antibiotiklərin və proteinlərin ünvanlı daşınması və nəzarətli ayrılmasında, eləcə də lokal infeksiyaların müalicəsində depo kimi istifadə etmək olar.

Orta molekul kütləsi aşağı olan PAT-nun tikilməsindən alınan pH-a həssas gelə immobilizə olunmuş Dok-nin 37 °C-də pH=7 mühitində ayrılmasının kinetik məlumatları müxtəlif riyazi tənlidlərə tətbiq etməklə ayrılması da öyrənilmişdir (Şəkil 24,25).¹⁶ Baxmayaraq ki, ayrılma proseduru turş və qələvi mühitlərdə də tədqiq olunmuşdur riyazi modellərdə işlənmənin mürəkkəbliyini nəzərə alaraq və orqanizmdə dərman maddələrinin əsas ayrılma yeri kimi bağırsağın mühiti (yəni gəlin maksimum çiçmə dərəcəsi göstərdiyi mühit) olduğundan riyazi modellərə işlənmə neytral mühitdə araşdırılmışdır.

¹⁶ Tapdigov Sh.Z. Designing poly-N-vinylpyrrolidone based hydrogel and applied Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell kinetic models for controlled release of doxorubicine // Chemical Problems, 2020, 17 (2), pp. 207-213.



Şəkil 24. PAT əsaslı gəldən Doks-nin ayrılmasının sıfır və I tərtib riyazi model sahələrində düz xəttlilik asılılıqları, $T=37\text{ }^{\circ}\text{C}$, $V=15\text{ mL}$.

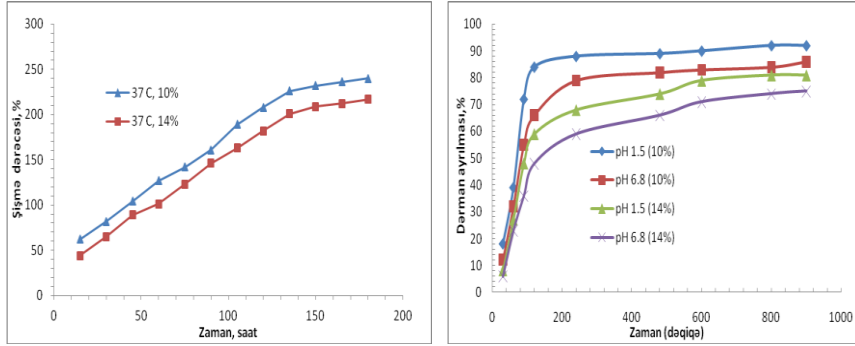


Şəkil 25. pH-a həssas PAT əsaslı gəldən neytral mühidə Doks-nin ayrılmasının Hıquçı və Korsmeyer-Peppas riyazi model sahələrində düz xəttlilik asılılıqları, $T=37\text{ }^{\circ}\text{C}$, $V=15\text{ mL}$.

R^2 -nin qiymətlərinə görə vahidə ən yaxın qiymət Hıquçı ayrılma modelində baş vermişdir. $Q = Kt^{1/2}$ tənliyini tətbiq etməklə düzxəttin *slope* qiymətinə əsasən ayrılma sabiti təyin edilmiş və $K=6.472$ olması müəyyən edilmişdir. K -nın yüksək qiyməti oral (ağızdan) qəbul edilən farmaseptik formaların yaradılmasının daha əlverişli olduğunu deməyə əsas verir.

Növbəti araşdırmada xitozanın VPr və 4VP ilə calaq sopolimerinin 10 və 14% (kütlə) MBAA ilə tikilərək yeni pH-a həssas gel tədqiq olunmuş və doksisiklinin immobilizasiyası öyrənilmişdir. Dərmanın daşıyıcıya immobilizasiyası doksisiklin tərkibindəki $-\text{OCOCH}_3$, $-\text{COOH}$ qrupları ilə xitozan makromolekulundakı $-\text{OH}$,

-NH- qrupları arasındakı hidrogen rabitəsi hesabına əmələ gəlir¹⁷. Qarşılıqlı təsir həm də anion COO^- və kation NH_3^+ yüklü hissəciklər arasında elektrostatik qüvvələr hesabına baş verir. Gelin şişmə dərəcəsi və dərmanın ayrılma kinetikasi hidrogelin hər iki tikici reagent miqdarında olan daşıyıcı ilə 37 °C-də tədqiq edilmişdir (Şəkil 26).



Şəkil 26. 10% və 14% MBAA ilə tikilmiş xitozan calaq sopolimer əsaslı hidrogelin temperaturdan asılı olaraq şişmə dərəcəsi və doksisiklinin turş və neytral mühitdə ayrılması kinetikasi

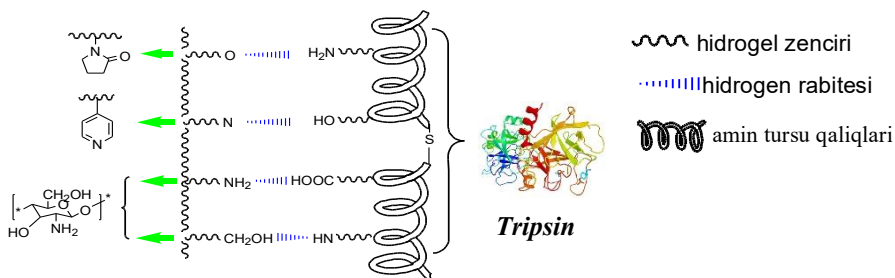
Müəyyən olunmuşdur ki, temperaturun 37 °C-yə qədər artırılması su udumunu artırır ki, bu da temperaturun artırılması ilə məhlulun diffuziyasını sürətləndirməklə yanaşı hidrogelin absorbsiya tutumunun da yüksəlməsinə gətirib çıxarması ilə əlaqədardır. Turş mühitdə ayrılmasının nisbətən yüksək olması hidrogelin şişmə dərəcəsi və dərmanın pH=1.5-də daha yaxşı həll olması ilə əlaqədardır.

Kinetik parametrlər göstərir ki, ayrılma əvvəlcə immobilizə olunmuş preparatın hidrogelin səthinə zəif birləşmiş hissəsi ayrılır. Növbəti mərhələdə isə daxili məsələlərə immobilizə və diffuziya

¹⁷ Tapdigov Sh.Z. A Drug-Loaded Gel Based on Graft Radical co-Polymerization of N-Vinylpyrrolidone and 4-Vinylpyridine with Chitosan // Cellulose Chemistry and Technology, 2020, vol.54, Iss. (5-6), pp. 429-438.

etmiş aktiv maddə mühitə ayrılmağa başlayır¹⁸.

Tədqiqatlarda həmçinin xitozan-*calaq-PVPr-so-P4VP-10%MBAA* pH-a həssas gelinə tripsin immobilizə olunmuş və hidrogelin pH=5-11 intervalında keçiricilik dəyişikliyi öyrənilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, hidrogel suspenziyasının keçiriciliyi zəif həddə dəyişilir və hidrogelin səth ölçülərinin dəyişilməsinə təsiri kiçik qiymətlərlə xarakterizə olunur. Hidrogelin zeta gərginliyi mühitin pH-nın 7 qiymətindən sonra sabitləşir və -0.35 mV yaxınlığında dəyişir. PVPr və P4VP üçün pK_a -nın qiyməti 4-5.5 aralığında dəyişir ki, pirrolidondakı karbonil qrupu və piridin tsiklindəki azot atomu pH=5-11-də ionlaşmaya məruz qalır. Mühitin pH-ı tripsinin izoelektrik nöqtəsindən aşağı olduqda enzim molekulu müsbət yüklənir ki, bunu sxematik olaraq aşağıdakı kimi göstərmək olar.

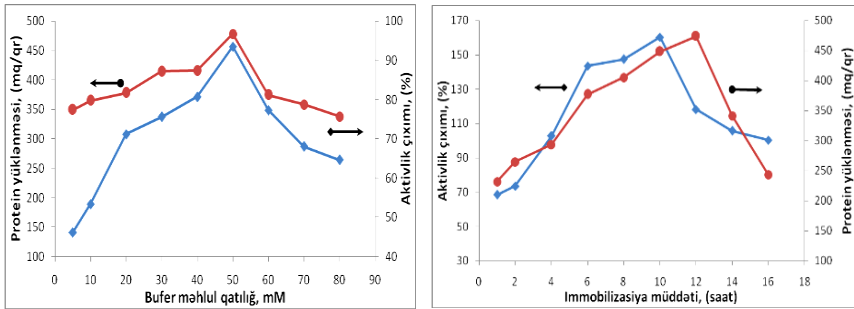


Şəkil 27. Xitozan-*calaq-PVPr-so-P4VP-10% MBAA* hidrogeli ilə tripsin arasındakı immobilizəyə səbəb olan hidrogen rabitəli immobilizənin sxematik təsviri

Proteinin yüklənməsi pH-ın növbəti artımında azalır və aktivliyi özünün maksimum qiymətinə pH=7.0-8.0-də çatır və sonra azalır. Mühitin 4.0-6.0 pH qiyməti PVPr və P4VP məhlulları üçün onların funksional qruplarını aktivləşdirir. Müəyyən olunmuşdur ki, bu halda immobilizasiyaya əsasən Van der Waals qüvvələri, hidrogen rabitəsi (Şəkil 27) və elektrostatik qarşılıqlı təsir qüvvələri hesabına baş verir. Hidrogen rabitəsi hidrogelin strukturundakı $-NH_2$, $-CH_2OH$, $>C=O$,

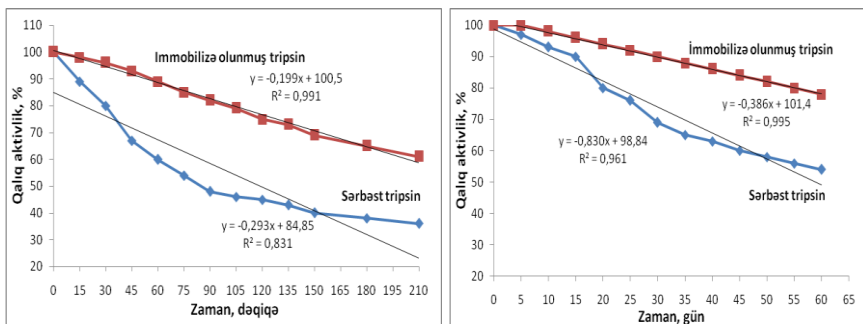
¹⁸ Tapdigov Sh.Z. Electrostatic and hydrogen bond immobilization trypsin onto pH-sensitive N-vinylpyrrolidone and 4-vinylpyridine co-grafted chitosan hydrogel // Macromolecular Research, 2021, vol. 29, pp. 120-128.

piridin tsiklindəki azot atomu, -OH, və -NH- funksional qrupları ilə tripsin molekulundakı -NH₂, -COOH, -OH, >C=O, -NH-, disulfid körpüsü, mürəkkəb efir qrupları arasında formalaşır. Həmçinin, pH=5-8-də gəlin tərkibindəki funksional qruplar müəyyən dərəcədə ionlaşmaya məruz qalır və -NH₃⁺, -OH₂⁺, >COH⁺ formasına keçirlər. Tripsin molekulunu da eyni dərəcədə ionlaşdır və daşıyıcı ilə elektrostatik qarşılıqlı təsirə daxil olur. Göstərilmişdir ki, daşıyıcı ilə tripsin arasında Van der Waals qüvvələri, müsbət və mənfi yüklü hissəciklər arasındakı qarşılıqlı təsir və hidrogen rabitəsi eyni zamanda baş verir. Şəkil 28-də immobilizə olunmuş tripsinin aktivlik çıxımı və protein yüklənmə miqdarının müxtəlif bufer qatılığı və immobilizə müddətindən asılılığı göstərilmişdir.



Şəkil 28. Xitozan-calaq-PVPr-so-P4VP-10% MBAA hidrogelinə tripsinin yüklənmə miqdarı və aktivlik çıxımının bufer məhlulun qatılığından və immobilizə müddətindən asılılığı

Tripsinin aktivlik çıxımı və yüklənmə miqdarının pH=8-də, 37 °C-də 1-dən 16 saata qədər immobilizə müddətindən asılılığı öyrənilmişdir. Müəyyən olunmuşdur ki, tripsin 11-12 saatdan sonra yüksək aktivlik nümayiş etdirir və sonra immobilizə müddəti artdıqca azalmağa başlayır. Digər tərəfdən immobilizə müddəti artdıqca enzim və xitozan-calaq-PVPr-so-P4VP-10% MBAA arasında multipil – hidrofob və elektrostatik qarşılıqlı əlaqələr, Van-der-Vaals qüvvələri, hidrogen rabitələri baş verir hansı ki, zülalın qlobulyar formasını dəyişir və onun bioloji aktiv mərkəzlərini inaktiv edir. İmmobilizə olunmuş tripsinin ilkin aktivliyi 37 °C-də 210 dəqiqə müddətində inkubasiya olunmaqla tədqiq edilmişdir (Şəkil 29).



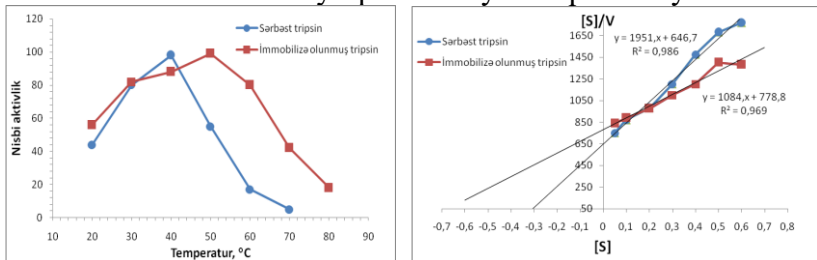
Şəkil 29. Təbii və immobilizə olunmuş tripsinin 37±3 °C-də 210 dəqiqə və 4 °C-də 60 gün müddətində termiki sabilliyi

Göstərilmişdir ki, immobilizə olunmuş tripsin 60 dəqiqə inkubasiya müddətində 91% öz aktivliyini saxlayır, ancaq sərbəst tripsin isə 55-60%. 210 dəqiqədən sonra immobilizə olunmuş tripsin 70% qalıq aktivlik göstərir. Sabilliyin artması tripsin ilə xitozan-*calaq-PVPr-so-P4VP-10%* hidrogeli arasında multipil fiksasiyaların mövcudluğu ilə əlaqədardır hansı ki, enzimin konformasiyon hərəkətliyini məhdudlaşdırır. Sərbəst və immobilizə olunmuş tripsinin 4 °C-də uzun müddətə sabilliyinin saxlanması tədqiq olunmuşdur. Müəyyən olunmuşdur ki, immobilizə olunmuş tripsin 60 gün müddətində aktivliyini 85% saxlayır, hansı ki, bu göstərici sərbəst tripsin üçün 55%-dən az qiymətə malikdir. Nəticələrə əsasən xitozan-*calaq-PVPr-so-P4VP-10%* hidrogelinə Van der Waals qüvvələri, hidrogen rabitəsi və elektrostatik qarşılıqlı təsir hesabına bağlanmış tripsin 4 °C-də hətta 30 gün müddətində hidroliz etmə xassəsinə malik aktivliyini saxlayır^{18,19}.

Sərbəst və immobilizə olunmuş tripsinin termiki sabilliyinin 20 °C-dən 80 °C-yə qədər intervalında tədqiqinə görə 38 °C-yə qədər sərbəst tripsin öz aktivliyini qoruyur (Şəkil 30). Lakin 40 °C-dən sonra aktivlik kəskin aşağı düşür. Enzimler temperaturun 60 °C-dən aşması ilə denaturasiyaya məruz qalır lakin, elektrostatik qarşılıqlı təsir, Van der Waals qüvvələri, eləcədə az də olsa hidrogen rabitələri

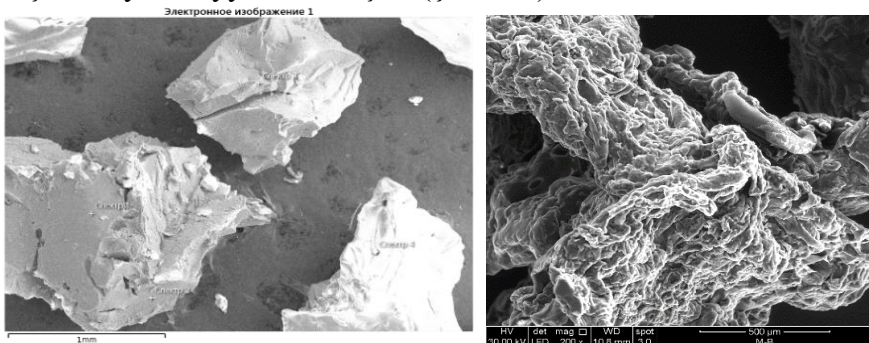
¹⁹ Tapdıqov, Sh.Z., Taghiyev, D.B.. Study of doxorubicin release from the polyacrylic acid-based hydrogel apply some kinetic equations // II International Multidisciplinary Ecology and Environmental Studies Congress, - Paris: - Feb.5-9, -2025, -p.19.

hesabına zülalın immobilliyi qızdırılmaya müqavimət yaradır.



Şəkil 30. Sərbəst və xitozan-calaq-PVPr-so-P4VP-10% MBAA hidrogelinə immobilizə olunmuş tripsinin katalitik aktivliyinə temperaturun təsiri və tripsin üçün Hanes–Voolf sahə ayriləri. Aktivlik ($F.I.P.u\text{ }mq^{-1}$), aktivlik çıxımı, K_m (mM) and V_{max} ($\mu M \times s^{-1}$) sərbəst tripsin üçün uyğun olaraq 10,000; 100%; 0.34 və 0.51.

Kinetik parametrlər, V_{max} və K_m qiymətləri sərbəst və xitozan-calaq-PVPr-so-P4VP-10% MBAA hidrogelinə immobilizə edilmiş tripsin üçün Hanes-Voolf diaqramından hesablanmışdır (Şəkil 30). K_m -in qiymətinin artması sübut edir ki, immobilizasiya tripsinin molekulyar konformasiyon çevrilməsini dəyişdirir və diffuziya məhdudluğunu artırır. Kinetik tədqiqatlara görə də tripsinin immobilizasiyası əsasən Van der Vaals qüvvələri hesabına baş verir. Başlanğıc maddə olaraq xitozan və son məhsul kimi tripsin immobilizə olunmuş nümunənin səthlərinin struktur quruluşunun SEM analizlərinə əsasən zülal makromolekulunu yüklənməsinin baş verdiyi müəyyən edilmişdir (Şəkil 31).



Şəkil 31. Xitozan (sol) və tripsin immobilizə olunmuş XZ-calaq-PVPr-so-P4VP-10% MBAA-nın (sağ) SEM mikrogörüntüləri

SEM mikrogörüntülərinə əsasən immobilizasiyadan sonra səthin hamarlılığının artması və səth strukturunda qeyri-bircins dalğalı zonaların formalaşması daşıyıcının səthinin hansısa transformasiyaya məruz qaldığını sübut edir. Zülal molekulunun spiralvarı, burulmuş struktura malik olmaqla gəlin səthinə nüfuz edərək hərəkətliliyinin bloklanması daşıyıcının səth morfoloqiyasının fərqli olmasına gətirib çıxarır.

Tədqiqatlar zamanı xitozanın N-benzil N-metil törəməsinin modifikasiyasından gel sintez olunmuş və tripsinin immobilizə imkanları yoxlanılmışdır. Müəyyən olunmuşdur ki, xitozan makromolekulunun hidrofiliyinin artması nəticəsində daşıyıcıya immobilizə imkanları nisbətən yüksəlmişdir.

NƏTİCƏLƏR

1. Poli-N-vinilpirrolidon, poliakril turşusu, eləcə də arabinoqalaktan, xitozan və qummiarabikin vinil monomerləri (N-vinilpirrolidon və 4 vinilpiridin) ilə calaq sopolimerinin N,N'-metilen-*bis*-akrilamidlə tikilməsindən suda yaxşı şişə bilən mühitin pH-na həssas nanostrukturlaşdırılmış hidrogellər sintez olunmuşdur. Alınmış hidrogellərin suda və bufer sistemlərində şişmə dərəcələrinin kinetikası öyrənilmiş və geniş pH intervalında ferment və antibiotiklərin ünvanlı çatdırılması üçün daşıyıcı kimi istifadə oluna bilməsi göstərilmişdir [1,4-6,15].

2. Arabinoqalaktan və onun poli-N-vinilpirrolidonla calaq sopolimerləri əsaslı nanostrukturlaşdırılmış hidrogellərinə tripsin və doksorubisin immobilizə olunmuşdur. Göstərilmişdir ki, immobilizə olunmuş ferment və antibiotikin məhlula ayrılması uzun müddət ərzində baş verir və bu vaxt ərzində onlar öz bioloji aktivliklərini saxlayırlar. Müəyyən olunmuşdur ki, arabinoqalaktan-poli-N-vinilpirrolidon zənciri ilə tripsin və doksorubisin arasındakı əlaqə əsasən Van der Waals, elektrostatik təsir qüvvələri və hidrogen rabitəsi hesabına baş verir [3,7,9, 13].

3. Poli-N-vinilpirrolidonun mis, kobalt və nikel ionları ilə metal-gel kompleksləri sintez olunmuş və gəlin metal ionlarına görə tutumlarının 3.3-3.6 mq/qr təşkil etməsi əvvəlcədən dizayn edilmişdir.

Alınmış polimer-metal komplekslərinə tripsin və doksorubisinin immobilizasiyası aparılmış, ünvanlı çatdırılması tədqiq edilmiş və metal gelkomplekslərin tripsinə görə tutumun 7-8 dəfə, immobilizə dərəcəsinin 2 dəfəyə, enzimin spesifik aktivliyinin isə 38-dən 92 ED/mq-a qədər artması müşahidə olunmuşdur [7,15, 17].

4. Doksorubisinin immobilizə olunması və ünvanlı çatdırılması üçün poliakril turşusu və poli-N-vinilpirrolidon əsasında yeni nanostrukturlaşdırılmış yaddaşa malik hidrogellər sintez edilmiş, onun ayrılma göstəriciləri gümüş nanohissəcikləri olan sistemlə müqayisə edilmişdir. Hidrogellərdən preparatların ayrılması müxtəlif pH-larda, həmçinin 0.9%-li NaCl və 0.1-10%-li qlükoza məhlullarında yoxlanılmışdır. Göstərilmişdir ki, mühitdə ion qüvvəsi və qeyri-elektrolitin qatılığını tənzimləməklə aktiv maddənin uzun müddətli ayrılmasını tənzimləmək olar [2,27].

5. Poli-N-vinilpirrolidon və poliakril turşusu əsaslı gellərdən doksorubisin və tripsinin mühitə ayrılmasının mexanizmi riyazi – sıfır, birinci tərtib, Hiquçi kök sahə qanunu, Korsmeyer-Peppas və Hikson-Krovell kvadrat kök kinetik modellərində yoxlanılmışdır. Kinetik parametrlərə görə doksorubisinin poli-N-vinilpirrolidon əsaslı hidrogeldən ayrılması bütün kinetik modellərə tabe olur ($R^2 > 0.96$) və reqresiya əmsalının yüksək qiyməti ilə ən yaxşı halda Hiquçi kvadrat sahə modeli və Korsmeyer-Peppas kinetik modelinə uyğun gəlir. Tripsinin gel nümunəsindən ayrılması isə yalnız Hiquçi kvadrat sahə modelinə uyğun gəlir [12,24,26].

6. Xitozanın N-vinilpirrolidon və 4-vinilpiridin ilə calaq sopolimerləri əsasında tikicinin kütləcə 10 və 14% miqdarları ilə çarpaz tikilməsindən alınan yeni pH-a həssas hidrogelə doksosisiklin immobilizə olunmuşdur. Göstərilmişdir ki, doksosisiklinin daşıyıcıya immobilizasiyası yük qüvvələri və hidrogen rabitəsi hesabına, ayrılması isə qeyri-Fikian mexanizmi ilə baş verir. Müəyyən olunmuşdur ki, ayrılmanın əsas faizi ilkin mərhələdə sıçrayışla baş verir [10,11,13].

7. Xitozanın poli-N-vinilpirrolidon və poli-4-vinilpiridin ilə yeni pH-a həssas gelinə tripsin immobilizə olunmuşdur. Immobilizə olunmuş tripsinin aktivliyi pH=5.0–11.0 intervalında, 0.5-7 mq/ml tripsin və 5–80 mmol/l buffer məhlulu qatılığında 1-16 saat müddətində optimallaşdırılmışdır. Göstərilmişdir ki, immobilizə olunmuş tripsin 60

gün müddətində aktivliyini 85% saxlayır [13,23].

8. pH-a həssas maqnetit Fe_3O_4 nanohissəcikləri saxlayan N-vinilpirrolidon və 4-vinilpiridin in əsaslı hidrogel ilə tripsinin suda məhluldan sorbsiyası tədqiq edilmişdir. Tripsinin sorbsiyasının kinetik nəticələri Lənqümir, Freyndlix, Temkin, Dubinin-Raduşkeviç izoterm modellərinə tətbiq olunmuş və maksimum monotəbəqəli protein tutumunun $45\text{ }^{\circ}\text{C}$ -də $71\text{-}72\text{ mq}\times\text{qr}^{-1}$ təşkil etdiyi müəyyən edilmişdir. Hər iki hidrogel üçün ΔS° müsbət qiymət alır və uyğun olaraq 83.39 və 116.41 $\text{J}\times\text{mol}^{-1}\text{K}^{-1}$ təşkil edir. Nəticələrə əsasən PVPr-co-P4VP və PVPr-co-P4VP/ Fe_3O_4 əsaslı hidrogellərin proteinlər və dərman maddələrinin daşınması və uzun müddətli təsiri məqsədləri üçün isə matris kimi istifadə oluna bilər [20,28].

9. Sintez edilmiş təbii və sintetik əsaslı hidrogellərə tripsin və doksorubisinin immobilizasiyası yaddaşa köklənmiş formada da tədqiq aparılmışdır. Müəyyən olunmuşdur ki, xitozan əsaslı gelə doksorubisin 33.5% immobilizə olunur və 67 mq/qr tutuma malik olduğu halda, yaddaşa tanıtdıqdan sonra immobilizə dərəcəsi 49%-ə, gelin antibiotikə görə tutumu isə 97 mq/qr-a qədər artmış olur. Metal ionlarının iştirakı ilə yaddaşa malik sistem yaratdıqda antibiotikə görə immobilizə dərəcəsi və tutum azalır [17,25].

10. Doksisiklin və doksorubisin preparatının yeni polietilenqlikol-polipeptid əsaslı temperatura həssas hidrogelə yüklənməsi və xassələrinin tədqiqi aparılmışdır. İon qüvvəsi sıfır və müxtəlif olan bufer və 0.15 M NaCl mühitində doksisiklinin ayrılması izlənilmiş və fosfat-duz bufer mühitində ayrılmanın daha yüksək faizlə (90-95%) baş verməsi müşahidə olunmuşdur [8,14,21,].

11. Poli-ε-kaprolaktonun yeni mikroalğa şüalanma ilə üzvi turşular iştirakında sintezi aparılmış və ikiqat emulsiya metodu ilə doksorubisin immobilizə olunmuşdur. Daşıyıcıdan preparatın ayrılması xərcəng hüceyrələrinə xas pH=4.8-də, və sağlam orqanizm hüceyrə pH-ında (7.4) tədqiq edilmişdir. Nanokapsuldan doksorubisinin ayrılması pH=4.8-də Hiquçi mexanizminə, pH=7.4-də Hikson-Krovell kinetik mexanizmlərinə daha çox uyğun gəlir. Nəticələrə görə poli-ε-kaprolakton əsaslı matrisadan silindirik formalı farmaseptik dərman formalarının hazırlanmasında istifadə etmək olar [16,18, 19,22].

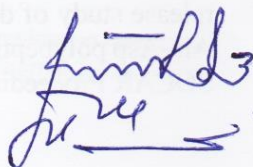
DISSERTASIYA İŞİNİN MÖVZUSUNA AİD ÇAP OLUNMUŞ ELMI ƏSƏRLƏRİN SİYAHISI

1. Tapdıqov, Ş.Z., Əhmədov, İ.D., Zeynalov, N.A. N-vinilpirrolidonnun N,N'-metilen-*bis*-akrilamidlə sopolimerləşmə sindən hidrogellərin sintezi və geləmələgəlmə prosesinə müxtəlif amillərin təsirinin tədqiqi // EIF/GAM-1-2011-(4) qrant layihəsi üzrə keçirilən Gənc Alimlərin Elmi Konfransının materialları, - Bakı: - 2012, - s. 41-48.
2. Mammedova, S.M., Tapdıqov, Sh.Z., Zeynalov, N.A., Mammedov, H.M. Spectroscopic investigated doxorubicine with silver nanoparticles basis of poly-N-vinylpyrrolidone // XXVI Международная Чугаевская конференция по координационной химии, - Казан: - 2014. - с.470.
3. Tapdıqov, Sh.Z. Copolymerization of N-vinylpyrrolidone with N,N-methylen-bis-acrylamide: properties and Structure / Sh.Z.Tapdıqov, N.A.Zeynalov, D.T Babayeva, E.T.Nasiyyati, S.F.Humbatova // American Journal of Polymer Science, -USA: - 2015. Vol. 5, No1, - p. 18-23.
4. Tapdıqov, Sh.Z. Hydrogels for Immobilization of Trypsine Based on Poly-N-vinylpyrrolidone and Arabinogalactan Graft Copolymers / Sh.Z.Tapdıqov, N.A.Zeynalov, D.B.Taghiyev, S.F.Humbatova, S.M. Mammedova, E.F Nasiyyati, D.T. Babayeva // Journal Chemical Society of Pakistan, - Pakistan: - 2015. vol.37, (12), - p. 1112-1118.
5. Tapdıqov, Sh.Z., Mammedova, S.M., Zeynalov, N.A., Taghiyev, D.B. The investigation of the chemical interaction type between doxorubicine hydrochloride and polyacrylic acid based hydrogel // IV International Scientific Conference of Young Researchers, - Baku: - 29-30 April, - 2016, - p.217-218.
6. Мамедова, С.М., Тапдыгов, Ш.З., Гумбатова, С.Ф., Бабаева, Д.Т., Багбанлы, С.И., Зейналов, Н.А. Синтез гидрогеля на основе полиакриловой кислоты и степень ее набухаемости в различных средах // Тезисы докладов кластер конференции по органической химии «ОргХим-2016», - Санкт-Петербург: (пос. Репино), - 27 июня-1 июля, - 2016, - с. 613-614.

7. Tapdigov, Sh.Z. Content of Arabinogalactan from Cherry Gum (*Prunus avium*) and as Polymer Carrier for Immobilization of Trypsin / Sh.Z.Tapdigov, N.A.Zeynalov, S.F.Humbatova, J.A.Nagiev, A.F.Isazadeh, M.Kh.Hasanova, S.F.Safaraliyeva. // Asian Journal of Chemistry, - India: - 2016. Vol.28, No1, - p.183-191.
8. Tapdigov, Sh.Z., I-Ming, Chu, Zeynalov, N.A., Tagiyev, D.B., Hasanova M.X. Controlled release of doxycycline from synthesized thermosensitive polyethyleneglycol-alanine-aspartate hydrogel // II International Scientific Conference of Young Researchers, - Baku: - 2018. - p. 149-151.
9. Tapdigov, Sh.Z. Research into properties and structures of basic polysaccharide in *Prunus Domestica* (Cherry) / Sh.Z.Tapdigov, N.A.Zeynalov, D.B.Taghiyev, U.M.Akhmedova, A.I.Mammadova, M.Kh.Hasanova, M.A.Amirov // Chemical Problems, - Baku: - 2016. Vol.16, No1, - p. 35-43.
10. Tapdigov, Sh.Z. Synthesis and investigation of chemical structure of N-methyl N-benzyl chitosan by the co-alkylation method // 8th World Congress on Chemistry and Organic Chemistry, International Conference on Biomedicine and Pharmacotherapy, - Frankfurt, Germany: - 2018. vol.8, - p.18.
11. Tapdigov, Sh.Z. A Drug-loaded gel based on graft radical copolymerization of N-vinylpyrrolidone and 4-vinylpyridine with chitosan // Cellulose Chemistry and Technology, - Romania: - 2020. vol.54, Iss. (5-6), - p. 429-438.
12. Tapdigov, Sh.Z. Designing poly-N-vinylpyrrolidone based hydrogel and applied Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixson-Crowell kinetic models for controlled release of doxorubicine // Chemical Problems, -Baku: - 2020. 17 (2), - p. 207-213.
13. Tapdigov, Sh.Z. Electrostatic and hydrogen bond immobilization trypsin onto pH-sensitive N-vinylpyrrolidone and 4-vinylpyridine co-grafted chitosan hydrogel // Macromolecular Research, - South Korea: -2021. vol. 29,- p. 120-128.
14. Tapdigov, Sh.Z. Encapsulation and *in vitro* controlled release of doxycycline in temperature-sensitive hydrogel composed of polyethyleneglycol-polypeptide (L-alanine-co-L-aspartate) //

- Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering, - Germany: - 2021. vol 49, -p.119-129.
15. Tapdıgov, Sh.Z. The bonding nature of the chemical interaction between trypsin and chitosan based carriers in immobilization process depend on entrapped method: A review // International Journal of Biological Macromolecules, - Niderland: - 2021. vol. 183, - p.1676-1696.
 16. Ahmadova, I.M, Tapdıqov, Sh.Z., Sennaroğlu, M.B., Eroğlu, M.S. Microwave-assisted ring-opening polymerization of ϵ -caprolactone 4th International Eurasian Conference on Science, Engineering and Technology, - Ankara, Turkey: - 2022. - p. 119.
 17. Tapdıqov, Sh.Z. Immobilization of doxorubicin in with shape-memory natural and synthetic based hydrogel and metalgel complexes / Sh.Z.Tapdıqov, E.F.Nasiyyati, D.T.Babayeva // Proceedings of Azerbaijan High Technical Educational Institutions, - Baku: - 2023. Vol. 24, - p.83-91.
 18. Tapdıqov, Ş.Z. Poli- ϵ -kaprolkton əsaslı daşıyıcıya immobilizə olunmuş doksorubisinin mühitə ayrılmasının kinetik modellərdə tədqiqi / Ş.Z.Tapdıqov, M.M.Mustafayev, İ.M.Əhmədova // Sumqayıt Dövlət Universitetinin Xəbərləri, - Sumqayıt: - 2023. Cild 23, No 1, - s.30-36.
 19. Ahmadova, I. Microwave Assisted Ring-Opening Polymerization of ϵ -Caprolactone using Organic Acids / Inara Ahmadova, Shamo Tapdıgov, Müge Sennaroğlu Bostan, Mehmet S. Eroğlu // Journal of Polymer Research, - Niderland: - 2023. V.30, - p. 291 - 296.
 20. Tapdıqov, Sh.Z. Adsorption of trypsin onto pH sensitive poly-N-vinylpyrrolidone-co-poly-4-vinylpyridine and its magnetic based hydrogel: Sorption isotherms and thermodynamic parameters / Sh.Z.Tapdıqov, L.Ambrasio, D.B.Taghiyev, M.G.Rauci, N.A.Zeynalov // Sensors and Actuators: A Physical, - Niderland: - 2023. Vol.356, - p. 114371.
 21. Tapdıqov, Sh. Z. Immobilization and *in vitro* kinetic controlled release study of doxorubicin from temperature-sensitive mPEG-Ala-Asp polypeptide hydrogel / Sh. Z. Tapdıqov, D.B.Taghiyev // SOCAR Proceedings, - Baku: - 2024. Spec.Iss., - p. 001-008.

22. Tapdıqov, Sh., Taghiyev, D. Immobilization of doxorubicin onto poly-ε-caprolactone based carrier and apply kinetic model for release // XI International European Conference on Interdisciplinary Scientific Research, - Lisbon: - 2025.- p.121-122.
23. Tapdıqov Sh., Taghiyev, D.B. Sorption isotherms for trypsin by pH-sensitive poly(N-vinylpyrrolidone-co-4-vinylpyridine) and its magnetite-based hydrogel // BİLTEK-X, X Uluslararası Bilimsel Araştırmalar ve Güncel Gelişmeler Kongresi, - Istanbul, Turkey: - 2025. - p. 233.
24. Tapdıqov, Sh.Z. Study of trypsin release in kinetic models from poly-N-vinylpyrrolidone based pH-sensitive hydrogel / Sh.Z.Tapdıqov, D.B.Taghiyev, N.A.Zeynalov // Azerbaijan Chemical Journal, - Baku: - 2025. No1, - p. 75-82.
25. Tapdıqov, Sh.Z., Taghiyev, D.B., Zeynalov, N.A.. Immobilization and release kinetic of doxorubicine from the shape-memory poly-N-vinylpyrrolidone based metal-gel complexes // XII Международной научно-практической конференции, - Москва: - 2025, - p. 23-24.
26. Tapdıqov, Sh.Z. Apply of kinetic results of doxorubicin release from polyacrylic acid-based hydrogel to Higuchi, Korsmeyer-Peppas, Hixon-Crowell equations / Sh.Z. Tapdıqov, D.B. Taghiyev // SOCAR Proceedings, - Baku: - 2025. Special Issue No. 1, - p.130-135.
27. Tapdıqov, Sh.Z., Taghiyev, D.B.. Study of doxorubicin release from the polyacrylic acid-based hydrogel apply some kinetic equations // II International Multidisciplinary Ecology and Environmental Studies Congress, - Paris: - Feb.5-9, -2025, -p.19.
28. Tapdıqov, Sh. Taghiyev, D. Spectroscopic study of trypsin complex with poly-N-vinylpyrrolidone-co-poly-4-vinylpyridine and its magnetite pH-sensitive hydrogel // XXXV Российская молодежная научная конференция с международным участием, посвященная 165-летию со дня рождения Н.С. Курнакова, - Россий: - 2025, - с.17.



Dissertasiyanın müdafiəsi **18 sentyabr** 2025-ci il tarixində saat **10⁰⁰**-da Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi akad. M.Nağıyev ad. Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutu nəzdində fəaliyyət göstərən ED 1.15 Dissertasiya Şurasının iclasında keçiriləcək.

Ünvan: AZ1143, Azərbaycan Respublikası, Bakı şəhəri, H.Cavid prospekti, 113.

Dissertasiya işi ilə Azərbaycan Respublikası Elm və Təhsil Nazirliyi akad. M.Nağıyev adına. Kataliz və Qeyri-üzvi Kimya İnstitutunun kitabxanasında tanış olmaq mümkündür.

Dissertasiya və avtoreferatın elektron versiyaları www.kqki.az rəsmi internet saytında yerləşdirilmişdir.

Avtoreferat **02 avqust** 2025-cü il tarixində zəruri ünvanlara göndərilmişdir.

Çapa imzalanıb: 12.06.2025

Kağızın formatı: 60x84¹/₁₆

Həcm: 79643 simvol

Tiraj: 100